

R.C.392,
P47

Universidad de Los Andes

Facultad de Medicina

Unidad de Neurología

Postgrado de Neurología

**COMPARACIÓN DE LA EFECTIVIDAD RELATIVA ANALGÉSICA DEL
KETOPROFENO EN COMBINACIÓN CON DEXAMETASONA VERSUS
MONOTERAPIA CON ZOLMITRIPTÁN EN EL TRATAMIENTO AGUDO DE LA
MIGRAÑA EN PACIENTES QUE ACUDEN AL INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL
UNIVERSITARIO DE LOS ANDES, MÉRIDA 2013.**

www.bdigital.ula.ve

DONACION

Autor: Dr. Juan Carlos Pertuz Quitián

Tutor: Dr. Gustavo Paredes León

SERBIULA
Tullio Febres Cordero

Mérida, 2013

TÍTULO:

COMPARACIÓN DE LA EFECTIVIDAD RELATIVA ANALGÉSICA DEL KETOPROFENO EN COMBINACIÓN CON DEXAMETASONA VERSUS MONOTERAPIA CON ZOLMITRIPTÁN EN EL TRATAMIENTO AGUDO DE LA MIGRAÑA EN PACIENTES QUE ACUDEN AL INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES, MÉRIDA 2013.

www.bdigital.ula.ve

TRABAJO ESPECIAL DE GRADO PRESENTADO EL MÉDICO CIRUJANO JUAN CARLOS PERTUZ QUITIAN ANTE EL CONSEJO DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE LOS ANDES, COMO CREDENCIAL DE MÉRITO PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO DE NEUROLOGÍA.

AUTOR:

Dr. Juan Carlos Pertuz Quitián. Residente de tercer año del Postgrado de Neurología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA) Mérida, Estado Mérida, Venezuela.

TUTOR:

Dr. Gustavo Paredes León. Profesor Asistente de la Universidad de Los Andes y Especialista adjunto de la Unidad de Neurología del Instituto Autónomo del Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela.

www.bdigital.ula.ve

ASESOR METODOLÓGICO:

Licenciado Ramón Adrián Torres M. Profesor cátedra de Metodología, Facultad de Medicina. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Agradecimientos:

A mi esposa Patricia, y mis hijos, que soportaron este largo trayecto con estoicismo.

A mi madre y hermanos por su apoyo; a mi padre quien ausente físicamente siempre lo sentí cerca en las horas difíciles.

Al Dr. Gustavo Paredes, quién además de maestro fue un amigo cuyo apoyo fue fundamental para lograr esta meta.

Al Dr. Hilarión Araujo, Maestro que es un ejemplo a seguir.

A todos los Especialistas de Neurología de la Unidad de Neurología del I.A.H.U.L.A.

A Verónica, Verónica Astrid y Carolina, mis compañeras en el Postgrado, un agradecimiento muy especial con cariño sincero.

A la Universidad de Los Andes, y su Postgrado, quienes me permitieron cumplir con un sueño.

ÍNDICE DE CONTENIDO

	Página
Autores y Asesores.....	3
Agradecimientos.....	4
Índice de contenido.....	5
Resúmenes	6
Introducción. Planteamiento y Justificación del Problema.....	8
Antecedentes.....	11
Marco Teórico.....	18
Métodos.....	40
Resultados.....	46
Discusión.....	65
Conclusiones.....	74
Anexos.....	76
Bibliografía.....	80

Comparación de la efectividad relativa analgésica del ketoprofeno en combinación con dexametasona versus monoterapia con zolmitriptán en el tratamiento agudo de la migraña en pacientes que acuden al Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida 2013.

Resumen.

La migraña representa un alto porcentaje de consultas en el servicio de urgencias, constituyendo causa importante de alteración de la calidad de vida y ausentismo laboral. Actualmente se orienta el manejo de acuerdo a los conocimientos en fisiopatología de la migraña, siendo los más utilizados los triptanos, pero también otros del grupo AINES.

Objetivo: Comparar la efectividad del tratamiento de la crisis migrañosa con ketoprofeno más dexametasona versus un triptano como el zolmitriptán.

Método: Se incluyeron pacientes que acudieron al Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes que cumplieran los criterios para crisis de migraña, con edades comprendidas entre 18 y 65 años. Se dividieron en 2 grupos; el A recibió ketoprofeno 100 mg más dexametasona 8 mg por vía intravenosa, y el B zolmitriptán 2,5 mg oral. Se evaluó la respuesta del dolor y la aparición de efectos secundarios.

Resultados: Ingresaron 65 pacientes en el estudio, 34 en el grupo A, y 31 en el grupo B, con una media de edad de 39 años. Se encontró una frecuencia elevada, 41,50%, de trastornos de ansiedad y/o depresión. El 76% no recibía medicación profiláctica al momento del estudio. No se encontraron diferencias significativas en cuanto al alivio del dolor en los dos grupos. Se presentó con mayor frecuencia efectos colaterales en el grupo B con respecto al A.

Conclusiones: El tratamiento con ketoprofeno más dexametasona tiene una efectividad similar al zolmitriptán con menos efectos colaterales.

Palabras clave: Migraña, AINES, zolmitriptán, dexametasona, ansiedad.

Comparison of the relative analgesic effectiveness of ketoprofen in combination with dexamethasone versus monotherapy with zolmitriptan in the treatment of acute migraine in patients that come to Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida 2013

Background.

Migraine constitutes a high percentage of consults in the emergency department, being an important cause of alteration in quality of life and occupational absenteeism. Currently the treatment is oriented in agreement of the knowledge of the physiopathology of migraine, and the triptanes along with NAID are the most used medicines.

Objective: To compare the relative effectiveness of ketoprofen with dexamethasone versus a triptan like zolmitriptan in the treatment of the acute crisis of migraine.

Methods: We included patients that came to the Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes who fulfil the criteria for crisis of migraine, with ages between 18 and 65 years. Were randomized in two groups: A who received ketoprofen 100 mg and dexamethasone 8 mg intravenous versus zolmitriptan 2,5 oral. We assessed the pain response and the occurrence of side effects.

Results: 65 patients were available for the study, 34 in the group A and 31 in the group B, with an average of 39 years. We found high frequency of anxiety/depression disorders, 41,50%. 76% didn't take prophylactic medication at the moment of the study. The pain was moderate to severe. No significative differences were found between the two groups concerning the pain relief. A higher frequency of side effects were found in the group B.

Conclusions: The treatment with ketoprofen and dexamethane have a similar effectiveness with the zolmitriptan with less side effects.

Key words: Migraine, NAID, zolmitriptan, dexamethasone, anxiety.

INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema

La migraña es una cefalea primaria frecuente e incapacitante. Se caracteriza por la presentación recurrente de crisis de cefalea pulsátil uni o bilateral, asociada a una combinación variable de síntomas neurológicos, afectivos, autonómicos y gastrointestinales. Es una de las causas más frecuentes de consulta en los servicios de Urgencias y en la consulta general. Genera un alto gasto en Salud por consumo de medicamentos y recursos, y es una causa importante de ausentismo laboral. Cerca de un 90% de la población padece por lo menos un dolor de cabeza al año, siendo de carácter intenso e incapacitante en un 40% de los casos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) la sitúa en el puesto 19 entre las enfermedades más discapacitantes del mundo. Es una enfermedad de muy elevada prevalencia, se calcula superior al 17% en mujeres y al 6% en varones cada año. Es típica la tendencia familiar y es un trastorno que aparece en jóvenes. Es 3 a 4 veces más frecuente en mujeres que en hombres, aunque antes de la pubertad no hay diferencias en la distribución por sexos. No existen diferencias significativas de la prevalencia en relación con la raza, nivel cultural o económico, hábitat, etc. La forma más común es la migraña sin aura, constituyendo el 80% de los tipos de migraña.

La cefalea es el motivo neurológico de consulta más frecuente, no sólo para el especialista de neurología sino para el médico general, el médico de urgencias y otras especialidades médicas. Una de cada cuatro consultas por motivos neurológicos se debe a dolor de cabeza. Menos del 5% de los pacientes que consultan por cefalea como síntoma principal sufren cefaleas secundarias. La inmensa mayoría de los dolores de cabeza, por tanto, corresponden a cefaleas primarias, y de éstas

más del 90% son una migraña o bien una cefalea por tensión. Aunque la cefalea de tensión es el dolor de cabeza más prevalente, la migraña es la cefalea por la que los pacientes solicitan con más frecuencia ayuda médica. El manejo de la migraña aguda en urgencias consiste en el tratamiento abortivo de las crisis. Las medicaciones para el tratamiento de la crisis de migraña pueden dividirse en no específicas, específicas y coadyuvantes. Las medicaciones no específicas incluyen los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Las específicas comprenden los ergóticos y los agonistas de los receptores 5-HT_{1B/D}, conocidos como triptanos. Las medicaciones coadyuvantes son fundamentalmente antieméticos (domperidona, metoclopramida) necesarios en pacientes con náuseas y vómitos patentes.

Formulación del problema

El uso de tan amplio número de medicamentos para tratar las crisis de migraña es un indicador de la falta de respuesta uniforme por parte de los pacientes, de la parcial eficacia de ellos en un importante número de casos, de la característica multifactorialidad y de una patogenia no comprendida del todo. Hay un número importante de literatura concerniente al estudio de la efectividad de estos medicamentos, pero no muchos comparativos, sobre todo en los medicamentos más recientes como son los triptanos con otros ampliamente utilizados como los AINE.

Justificación e importancia

En Venezuela la dificultad para encontrar medicamentos del grupo de los triptanos, y su elevado coste económico, hace que generalmente no sean los de elección en el tratamiento de la crisis de migraña, sobre todo en las instituciones públicas, utilizándose en muchos casos los

AINE. El estado Mérida no es la excepción a esta situación, pero desde la instauración de la Clínica de Cefalea en la Unidad de Neurología del Hospital Universitario de Los Andes, se ha seguido un manejo racional de los pacientes con esta patología, con resultados respaldados por el aumento sostenido del número de pacientes que solicitan este servicio y buena respuesta terapéutica en un buen grupo de ellos. Sin embargo, no hay estudios que comprueben la efectividad del tratamiento agudo de la migraña en nuestra institución, y mucho menos comparándolo con uno de los medicamentos de primera elección utilizados a nivel mundial como son los triptanos.

De lo anteriormente expuesto, se propuso comparar los resultados del tratamiento de las crisis de migraña aguda en pacientes que ingresan al área de Emergencia o por Consulta Externa del Servicio de Neurología del Hospital Universitario de Los Andes, tanto con un triptano, en este caso Zolmitriptán oral, como con el tratamiento estándar de la Unidad de Neurología con ketoprofeno y dexametasona endovenosos, durante los meses de Enero-Junio 2013 a través de un estudio experimental doble ciego aleatorio en cuanto a su efectividad en la mejoría clínica, la rapidez de acción, aparición y porcentaje de efectos secundarios, lo cual podría ser de mucha utilidad en la toma de decisiones futuras en el tratamiento de dichos pacientes.

MARCO DE ANTECEDENTES

La búsqueda de información relacionada con el problema de la investigación planteada conduce a presentar entre otros, una revisión de estudios doble ciego realizado por Lipton et al (2004), titulado **Ensayos clínicos doble ciego de triptanos orales vs otras clases de medicación para migraña aguda – Una revisión**. Identificaron 9 estudios doble ciego que comparaban triptanos orales (sumatriptán, zolmitriptán, eletriptán) con tratamiento para migraña aguda con no triptanos. Se sugiere en 7 de estos estudios que no hubo diferencias entre estos dos grupos, aunque sugieren que la experiencia en la práctica clínica indica que para algunos pacientes los triptanos orales son superiores. Propusieron cuatro probables explicaciones a estas disparidades: diferencias estadísticamente significativas pudieron no emerger debido a la falta de adecuado poder estadístico; los pacientes tratados con triptanos en la práctica clínica pudieron ser relativamente más respondedores a triptanos y relativamente menos respondedores a otras terapias; que la respuesta de la cefalea a las 2 horas, como se midió en las pruebas clínicas, puede no capturar completamente los beneficios de los triptanos en relación a otras terapias; y esperar a que el dolor sea moderado a severo, como se requirió en las pruebas clínicas, puede ser una desventaja de los triptanos en relación a otros comparados (1).

Por otra parte, M. Dibb, H. Massiou, et al (2002) estudiaron la **Eficacia del ketoprofeno oral en la migraña aguda**, en una prueba aleatoria cruzada doble ciego placebo – control, comparando la eficacia de dos dosis de ketoprofeno (75 o 150 mg) con placebo y zolmitriptán 2,5 mg, en uno a cuatro ataques consecutivos en 257 pacientes con migraña con aura o sin aura. Los resultados se basaron en 838 ataques de cefalea moderada a severa que fueron evaluados a las 2

hoas se reportó alivio en 62,6% de las cefaleas tratadas con ketoprofeno 75 mg, 61,6% con ketoprofeno 150 m, y 66,8% con zolmitriptán. La diferencia entre los tres tratamientos activos y placebo (27,8% de alivio) fue altamente significativo. La tolerancia a ketoprofeno fue buena (similar a placebo). Concluyeron que el ketoprofeno oral es un medicamento efectivo y bien tolerado en el tratamiento del ataque agudo de migraña (2).

Así mismo, P. Kangasniemi y R. Kaaja (2009) en un estudio doble ciego placebo control cruzado, **Ketoprofeno y ergotamina en la migraña aguda**, compararon la eficacia y tolerabilidad de ketoprofeno dosis única de 100 mg y ergotamina 2 mg supositorios, en el tratamiento de los ataques agudos de migraña sin aura. Se incluyeron 50 pacientes en la evaluación estadística. Se encontró que el ketoprofeno era más eficiente que la ergotamina y el placebo en reducir la severidad del dolor. El ketoprofeno fue más satisfactorio que la ergotamina y el placebo con respecto a su influencia en la habilidad para trabajar, y mejor que el placebo en la medición global. Se concluyó que el ketoprofeno (100 mg supositorios) es superior a la ergotamina (2 mg supositorios) y placebo en el tratamiento sintomático de los ataques agudos de migraña, y tiene mejor tolerabilidad (3).

A Singh, H. Alter y B Zaia (2009) realizaron una revisión, **La adición de dexametasona a la terapia estándar para la migraña aguda disminuye la incidencia de cefalea recurrente para pacientes tratados en el departamento de Emergencias? Un meta-análisis y revisión sistemática de la literatura**. Los autores incluyeron estudios que incorporaban metodología aleatoria, doble ciego, controlada por placebo, realizados en los departamentos de Emergencias. Utilizaron modelo de ajuste de efectos y efectos aleatorizados para obtener proporciones de riesgo resumidas e intervalos de confianza de 95% para los resultados reportados de cefalea moderada a severa en la evaluación de seguimiento. El análisis de siete estudios que involucraban

742 pacientes sugieren un modesto pero significativo beneficio cuando la dexametasona se adiciona a la terapia antimigrañosa estándar, en reducir la tasa de pacientes con cefalea moderada a severa a la evaluación de seguimiento a las 24-72 horas (RR=0,87, 95% CI=0,80 a 0,95; reducción absoluta del riesgo=9,7%). Concluyeron que por cada 1.000 pacientes con migraña aguda tratados con dexametasona en adición a la terapia estándar antimigrañosa, previene en 97 pacientes la reaparición de cefalea moderada a severa a las 24-72 de su egreso de la sala de emergencias. El análisis indicó que ningún estudio aislado fue responsable del resultado global. Los efectos adversos relacionados con la administración de una dosis única de dexametasona fueron infrecuentes, leves y transitorios. Estos resultados sugieren que la dexametasona es eficaz en prevenir la recurrencia de la cefalea y es segura cuando se adiciona a la terapia estándar para el manejo de la migraña aguda en el Departamento de Emergencias (4).

M. Ferrari et al (2003), realizaron la revisión **Triptanos (serotonina, 5-HT_{1B/1D} agonistas) en migraña: resultados detallados y métodos de un meta-análisis de 53 estudios.**

Revisaron los estudios disponibles aleatorizados doble ciego, controlados, con triptanos en el tratamiento de migraña aguda. De los 76 estudios clínicos elegibles, 53 involucrando 24.089 pacientes cumplían los criterios de inclusión. Los resultados promedio (e intervalos de confianza de 95%) para sumatriptán 100 mg, el primer triptano disponible y el más ampliamente utilizado, era de 59% (57-60) para la respuesta de la cefalea a las 2 horas (mejoría de moderada o severa a leve o sin dolor); 29% (27-30) para libre de dolor 2 horas (mejoría a sin dolor); 20% (18-21) para libre de dolor sostenido (libre de dolor por 2 horas y no recurrencia de la cefalea o uso de medicación de rescate a las 2-24 horas post-dosis), y 67% (63-70) para consistencia (respuesta en al menos 2 de 3 ataques tratados). Los porcentajes de pacientes sustraídos de placebo con al menos un evento adverso (EA) son 13% (8-18), por al menos un EA del sistema nervioso central

6% (3-9), y por al menos un EA torácico 1,9% (1.0-2.7). Comparados con estos datos, el rizatriptán 10 mg mostró mejor eficacia y consistencia, y similar tolerabilidad; eletriptán 80 mg mostró mejor eficacia, similar consistencia, pero menor tolerabilidad; almotriptán 12,5 mg mostró similar eficacia a las 2 horas pero mejor respuesta sostenida libre de dolor, consistencia y tolerabilidad; sumatriptán 25 mg, naratriptán 2,5 mg y eletriptán 20 mg mostraron menor eficacia y mejor tolerabilidad; zolmitriptán 2,5 y 5 mg, eletriptán 40 mg, y rizatriptán 5 mg mostraron resultados muy similares. A las dosis nombradas, todos los triptanos orales son efectivos y bien tolerados. Las diferencias entre ellos son en general relativamente pequeñas, pero clínicamente relevantes para pacientes individuales. Rizatriptán 10 mg, eletriptán 80 mg y almotriptán 12,5 mg proveen la más alta posibilidad de éxito consistente. Sumatriptán presenta la más larga experiencia y el más amplio rango de formulaciones. Todos los triptanos se contraindican en presencia de enfermedad cardiovascular (5).

G. Allais, C. De Lorenzo, et al (2000) realizan el estudio **Dexketoprofeno en el tratamiento del ataque agudo de migraña**, una nueva potente formulación en el tratamiento de la migraña.

Reclutaron 42 mujeres (edad promedio 37.2 +/- 12.2, rango 21-65) que sufrían de migraña con (n=6) y sin (n=36) aura, diagnosticada de acuerdo a los criterios de IHS. Se les pidió a las pacientes tratar un ataque único de migraña con una dosis de 25 mg de dexketoprofeno. El criterio de eficacia primaria fue el cambio del dolor de migraña, registrada en la Escala Visual Análoga (EVA) inmediatamente antes y a los 30, 60, 120 y 240 minutos después de su administración. También se consideró la presencia de síntomas acompañantes y la aparición de efectos colaterales. La intensidad del dolor disminuyó significativamente después de la administración del medicamento, mostrando una tendencia hacia la reducción a través del tiempo. La caída en los valores promedio de la EVA resultaron significativos a los 30 minutos de su administración. También la incidencia reportada de síntomas acompañantes (náuseas, vómito ,

fotofobia y fonofobia) disminuyeron significativamente después del tratamiento. No se reportaron efectos adversos serios durante el estudio. Todos los eventos adversos reportados fueron de leve severidad y no requirieron ningún tratamiento médico específico. Concluyen que el dexketoprofeno trometamol probó ser una terapia oral efectiva y segura para el tratamiento del ataque agudo de migraña (6).

A. Karabetsos et al (2002) en un estudio aleatorizado doble ciego: **Ketoprofeno versus paracetamol en el tratamiento de la migraña aguda**, compararon la eficacia y seguridad del ketoprofeno y el paracetamol para el tratamiento de la migraña aguda en 64 pacientes. 34 pacientes recibieron ketoprofeno 100 mg intramuscular, y 30 pacientes recibieron paracetamol 500 mg intramuscular. Alivio parcial o completo del dolor y otros síntomas se observó 15 a 20 minutos después de la administración en el grupo del ketoprofeno y en 35 minutos en el grupo de paracetamol. Completo alivio del dolor se logró en 30 a 40 minutos después del ketoprofeno en 28 pacientes (82,5%), comparado con 5 pacientes (17,5%) en el grupo de paracetamol. Seis de los pacientes tratados con ketoprofeno necesitaron una segunda dosis para completo alivio durante el periodo de seguimiento de 4 horas. Efectos colaterales fueron raros y mínimos. Estos hallazgos sugieren que el ketoprofeno produce beneficio estadísticamente significativo en el tratamiento de la migraña aguda (7).

E. Spierings, A. Rapoport, D. Dodick y B. Charlesworth (2004) en el estudio doble ciego aleatorio placebo control **Tratamiento agudo de la migraña con Zolmitriptán 5 mg oral**, para determinar la rapidez de inicio y duración de la respuesta a Zolmitriptán 5 mg oral en el tratamiento agudo de la migraña, incluyeron 670 pacientes con Zolmitriptán (n = 329) o placebo (n = 341) para tratar dos crisis de migraña de moderada a severa intensidad. El zolmitriptán fue más efectivo que placebo en responder a la cefalea (reducción de la intensidad de la

Migraña a la hora y 2 horas. Significativamente más pacientes lograron una respuesta sostenida a la cefalea por 24 horas con Zolmitriptán 5 mg que con placebo (42,5% vs 16,4%; $p < 0.0001$). Zolmitriptán también produjo una más alta tasa libre de dolor que placebo en todos los puntos de tiempo (0,5, 1 y 2 horas post-dosis), con diferencias siendo más significativas a la hora. Los efectos adversos fueron reportados por el 37,7% de los pacientes tratados con zolmitriptán 5 mg y 18,1% de los pacientes tratados con placebo. Los que ocurrieron más frecuentemente en los pacientes tratados con zolmitriptán 5 mg fueron tirantez (7,0%), mareos (6,7%), somnolencia (6,7%) y parestesias (6,1%). Concluyeron que con el zolmitriptán se logró una respuesta significativa a la cefalea tan temprano como a los 30 minutos post-dosis, y un buen mantenimiento de esta respuesta a las 24 horas. Junto con la relativa baja tasa de eventos adversos, opinan que estos datos demuestran que el zolmitriptán es una terapia de valor para los pacientes con migraña (8).

L. Chen y D. Ashcroft (2007), realizaron un **Meta-análisis de la eficacia y seguridad del Zolmitriptán en el tratamiento agudo de la migraña**. Se estudiaron 24 ensayos aleatorizados controlados que incluían 15.408 pacientes que sufrieron ataques agudos de migraña. En los análisis de subgrupos, se compararon las diferencias en la respuesta entre las diferentes dosis y formulaciones de zolmitriptán, y comparaciones con otros triptanos. En los resultados, se encontró que el zolmitriptán 2.5 mg tabletas fue tan efectivo como el almotriptán 12.5 mg, eletriptán 40 mg, sumatriptán 50 y 100 mg, y más efectivo que el naratriptán 2.5 mg en términos de las tasas de libres de dolor a las 2 horas. Así mismo, el zolmitriptán 5 mg tabletas fue tan efectivo como el sumatriptán 50 y 100 mg en las tasas de libre de dolor a las 2 horas. Comparado con el zolmitriptán 2.5 mg tabletas, eletriptán 80 mg fue más efectivo en lograr alivio del dolor, desaparición del dolor y respuesta sostenida libre de dolor, y rizatriptán 10 mg fue más efectivo

en términos de tasas libre de dolor sostenido. Zolmitriptán 2.5 mg tabletas se asoció con un menor riesgo de eventos adversos que el eletriptán 80 mg pero riesgo más alto que el naratriptán 2.5 mg y el rizatriptán 10 mg. Zolmitriptán 5 mg tabletas fue superior a zolmitriptan 2.5 mg tabletas en lograr respuesta libre de dolor a 1 y 2 horas. Concluyen los autores que el zolmitriptán 2.5 mg es un tratamiento efectivo para los ataques agudos de migraña mostrando similar eficacia que el almotriptán 12.5 mg, eletriptán 40 mg, y el sumatriptán 50 mg, y es más efectivo que el naratriptán 2.5 mg en términos de respuesta libre de dolor a las 2 horas post-dosis. Zolmitriptan 2.5 mg tabletas fue también tan efectivo como el rizatriptán 10 mg en términos de alivio del dolor y respuesta libre de dolor, pero menos efectivo en términos de respuesta sostenida libre de dolor (9).

En nuestra Institución, Mogollón J, Serrano A, Padrón A, Uzcátegui E y Baptista T, realizaron el estudio **Olanzapina en el tratamiento agudo de la migraña: un estudio randomizado, doble ciego, placebo controlado, de grupos paralelos**, donde concluyeron que olanzapina era superior a placebo en el manejo de la crisis migrañosa severa en pacientes femeninas de 41 a 60 años, y que la aparición de sedación fue percibido por las pacientes como beneficioso al permitirles el reposo en medio de un estado doloroso (10).

Por todo lo anteriormente expuesto, surge la necesidad e inquietud para determinar en nuestro medio la eficacia del tratamiento para la crisis de migraña aguda que se utiliza como protocolo en nuestro servicio, comparado con uno de los triptanos más utilizados, el zolmitriptán, teniendo en cuenta que no hay estudios comparativos entre ellos y la escasa información sobre los resultados de el ketoprofeno y la dexametasona en el manejo de esta entidad, así como sus probables efectos adversos, ya que constituye un aspecto controvertido cuál medicación es más efectiva en el control agudo y también sostenido de esta cefalea, con menos efectos adversos.

MARCO TEÓRICO

MIGRAÑA

Definición y clasificación

La migraña es una enfermedad dolorosa y crónica caracterizada por crisis o brotes recurrentes de dolor de cabeza generalmente precedida de un pródromo y acompañada, o no, de otros síntomas o signos neurológicos focales que la caracterizan. Su duración es variable, estando por término medio cada crisis entre 24-72 horas, sin superar en cuanto a su frecuencia las tres crisis al mes, aunque por los motivos que estudiaremos más adelante y en los que intervienen diferentes factores, cada vez se ve más el proceso como una patología crónica o de crisis continuas (11). Su comienzo es en las primeras décadas de la vida y es altamente invalidante en cuanto a su repercusión en calidad de vida influyendo en las crisis de dolor la actividad y el movimiento de quien lo padece con agravamiento del síntoma doloroso (11,12).

La frecuencia de los episodios de migraña es variable, desde pacientes con crisis anuales a otros sujetos con varios episodios por semana. Aproximadamente un 25% de los pacientes migrañosos sufren ≥ 4 crisis de migraña graves al mes, un 35% entre 1 y 3 ataques mensuales y el 40% restante, ≤ 1 crisis mensual. Por la propia definición de migraña, la duración de la cefalea oscila entre 4 y 72 horas, salvo que se haya tomado tratamiento durante las primeras fases del dolor. Una duración superior a 3 días correspondería a una situación de estado migrañoso. En el 65% de los casos la duración del dolor es < 48 horas. La intensidad de la cefalea es moderada o grave, salvo en las fases iniciales, en las que el dolor suele ser leve (12).

En Latinoamericana se encuentra una prevalencia de la migraña, en Colombia de 14,2% para las mujeres y de 5,0% para los hombres, similares a las encontradas en Ecuador y México. Las prevalencias más altas de la migraña se encontraron en Brasil y fueron muy bajas en Argentina. El 26% de los pacientes con migraña en Colombia consulta al médico general y en segundo lugar al neurólogo (4,9%); la tasa de consulta a un servicio de urgencias es de 10,4%. 50,9% de los pacientes con migraña nunca ha asistido a una consulta médica por dolor de cabeza (27).

En Venezuela en un estudio realizado en la población de Zea, Mérida, sobre prevalencia de enfermedades neurológicas, se encontró una tasa de prevalencia global de 157 casos por cada 1000 habitantes, con una distribución por género de 74,6% mujeres y 25,4% hombres. En cuanto a la distribución etaria en mujeres, la prevalencia más elevada se encontró en el grupo de 20 a 39 años, siendo de 341 casos por cada 1000 habitantes, seguido por el grupo de 60 a 69 años (259 casos por 1000 habitantes) y luego el grupo de 40 a 59 años (200 casos por 1000 habitantes). En los hombres la mayor prevalencia fue en el grupo de mayores de 60 años con 156 casos por 100 habitantes, seguido por el de 40 a 59 años (141 casos por 1000 habitantes) y luego por el grupo de 20 a 39 años (115 casos por 1000 habitantes) (29).

Los motivos por los que un enfermo con migraña acude a Urgencias son:

- Primer episodio de cefalea y, por tanto, sin diagnóstico de migraña
- Que un enfermo diagnosticado de migraña:
 - Tenga dolor más intenso
 - No experimente mejoría del dolor o no ceda con la medicación habitual

- No disponga de la medicación
- Presente efectos secundarios de los fármacos antimigrañosos(13).

La migraña se clasifica según la International Classification of Headache Disorders, Tercera edición 2013 dentro del grupo de cefaleas primarias, con las siguientes características:

Clasificación de las cefaleas del 2013. ICHD-III edition (beta) (16)

TABLA 1: Clasificación de la Migraña

1.1. Migraña sin aura

1.2. Migraña con aura

1.2.1. Migraña con aura típica

1.2.1.1. Aura típica con cefalea no migrañosa

1.2.1.2. Aura típica sin cefalea

1.2.2. Migraña con aura del tronco encefálico

1.2.3. Migraña Hemipléjica

1.2.3.1. Migraña Hemipléjica Familiar

1.2.3.2. Migraña Hemipléjica Esporádica

1.2.4. Migraña retiniana

1.3. Migraña Crónica

1.4. Complicaciones de la migraña

1.4.1. Status migrañoso

1.4.2. Aura persistente sin infarto

1.4.3. Infarto migrañoso

1.4.4. Crisis comiciales desencadenadas por migraña

1.5. Migraña probable

1.5.1. Migraña sin aura probable

1.5.2. Migraña con aura probable

1.6. Síndromes episódicos que pueden asociarse con migraña

1.6.1. Trastorno gastrointestinal recurrente

1.6.1. Vómito cíclico

1.6.2. Migraña abdominal

1.6.3. Vértigo paroxístico benigno

1.6.4. Tortícolis paroxística benigna

Tabla 2. Criterios para migraña sin aura. ICHD III, 2013.

Criterios de migraña sin aura:

Criterios diagnósticos de la migraña sin aura. (International Classification of Headache Disorders, III Edition, 2013) International Headache Society [IHS](16)

A. Al menos 5 crisis cumpliendo los criterios B-D

B. Cefalea que dura entre 4-72 horas (no tratada o con tratamiento ineficaz)

C. Cefalea que presenta al menos 2 de las siguientes características:

1. Localización unilateral

2. Cualidad pulsátil

3. Intensidad de moderada a severa

4. Se agrava por la actividad física rutinaria (por ejemplo: caminar, subir escaleras)
o condiciona que se evite dicha actividad

D. Durante el dolor presenta al menos uno de los siguientes síntomas:

- 5. Náuseas, vómitos o ambos
- 6. Fotofobia y fonofobia
- E. No es atribuible a otra causa

Tabla 3. Criterios para el diagnóstico de migraña con aura. ICHD III, 2013.

Criterios para el diagnóstico de la migraña con aura (16)

El diagnóstico de migraña con aura típica, añade a los criterios de migraña sin aura síntomas de disfunción neurológica focal que acontecen antes o durante la crisis de migraña. Dependiendo del nivel asistencial en el que nos encontremos, la migraña con aura supone entre un 15 y un 30% de las consultas por migraña. Los criterios recientemente modificados por la IHS (Nivel de evidencia IIIIV) para el diagnóstico de migraña con aura típica son los siguiente(Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society, 2013):

Criterios de migraña con aura (16)

Criterios diagnósticos de la migraña con aura (International Clasification of Headache Disorders III edition, 2013) International Headache Society [IHS]

- A. Al menos 2 ataques que cumplan los criterios B, C y D
- B. El aura consiste en al menos uno de los siguientes (si el paciente tiene debilidad motora su migraña debe clasificarse como migraña hemipléjica):
 - 1. Síntomas visuales completamente reversibles con características positivas (por ejemplo: luces, manchas o líneas parpadeantes) y/o negativos (por ejemplo: pérdida de visión)
 - 2. Síntomas sensitivos completamente reversibles con características positivas (hormiguelo, pinchazos), características negativas (entumecimiento, adormecimiento) o ambas.

3. Trastorno del lenguaje completamente reversible

C. Al menos dos de los siguientes:

4. Síntomas visuales homónimos* y/o síntomas sensitivos unilaterales o ambos

5. Al menos uno de los síntomas de aura se desarrolla gradualmente durante 5 o más minutos, y/o diferentes síntomas de aura se suceden durante 5 o más minutos

6. Cada síntoma dura entre 5 y 60 minutos

D. Cefalea que cumpla los criterios B, C y D de migraña sin aura y que comience durante el aura o durante los 60 minutos que siguen a su terminación

E. Los síntomas no se atribuyen a otra enfermedad**

*Puede ocurrir pérdida adicional o sensación de visión borrosa central.

**La anamnesis y el examen físico y neurológico no sugieren que la cefalea sea secundaria, o si es sugerente se realizan las pruebas complementarias pertinentes para descartarlo (16).

www.bdigital.ula.ve

Fisiopatología de la migraña

Aunque los avances alcanzados en los últimos años son notorios, los mecanismos fisiopatológicos de la migraña permanecen en constante estudio. En los últimos años y gracias al desarrollo de fármacos más selectivos indicados de forma específica para el tratamiento de la migraña, hemos asistido a importantes avances en el conocimiento de este proceso(14). Han sido de especial trascendencia los relativos al descubrimiento del sistema trigéminovascular y su activación en la génesis de la migraña. Estos avances están permitiendo conocer mejor los mecanismos íntimos de la aparición de las crisis de migraña y, por tanto, facilitarán la disponibilidad de un tratamiento cada vez más eficaz y específico(14,15). En su estudio se ha encontrado factores genéticos y ambientales involucrados.

Factores Genéticos implicados

Parece clara la existencia de una predisposición genética a padecer migraña, con una base hereditaria todavía en estudio y aún hoy por esclarecer totalmente. Los estudios epidemiológicos han mostrado que el riesgo de migraña sin aura en los familiares de primer grado de pacientes/trabajadores con migraña, se duplica para el caso concreto de la migraña sin aura y se cuadruplica si el antecedente familiar es de migraña con aura. Igualmente, los estudios con gemelos muestran la evidencia de un componente genético en la migraña, con un grado de concordancia significativamente más elevado entre gemelos monocigotos que entre dicigotos. Sobre esta base genética del individuo, actuarán diversos factores para desencadenar las crisis de migraña (18).

El primer locus genético asociado a la migraña fue localizado en el cromosoma 19 (19p13) en la migraña hemipléjica familiar. Esta alteración podría también aparecer en otras formas más comunes de migraña (18). Posteriormente, se encontraron mutaciones puntuales de un gen en un canal del calcio cerebral específico P/Q (CACNL1A4), que es el mismo gen asociado a otras enfermedades congénitas como la ataxia episódica, de manera que la migraña podría formar parte de un espectro más amplio de enfermedades conocidas como “canalopatías”, en las que aparecen mutaciones de genes de diversos canales iónicos (19). Los canales del calcio cerebral específico intervienen en la liberación de la serotonina (5-HT), interactúan con el magnesio e intervienen en la depresión propagada. Todo ello proporcionaría una conexión con otros mecanismos implicados en la génesis de la migraña (19). Sin embargo, aún siendo la migraña hemipléjica familiar una entidad relativamente estereotipada en la clínica, es genéticamente heterogénea, encontrándose también asociación, en un menor porcentaje de casos, con mutaciones en el cromosoma 1 y apareciendo familias sin asociación conocida(19).

Predisposición ambiental

La predisposición genética para padecer migraña no siempre se expresa clínicamente. Así, en gemelos monocigotos se observa una concordancia de hasta un 50%, por lo que se podría inferir que, si se producen unas condiciones ambientales favorables, la predisposición genética para padecer migraña no se manifiesta en un alto porcentaje de casos. Es más, los migrañosos sólo manifiestan su enfermedad durante una parte de su vida, sobre todo a partir de los 20-30 años y disminuye o desaparece durante la vejez (21).

Existe una clara predisposición en la aparición de migraña en relación a determinados factores ambientales predisponentes. Los factores predisponentes más importantes para la aparición de migraña son los cambios hormonales en el caso de las mujeres y el estrés psicosocial, y las alteraciones dietéticas y del sueño junto con los cambios ambientales en ambos sexo (21). La proporción de migraña por sexos es similar hasta la pubertad pero, sin embargo, se triplica en las mujeres a partir de este momento coincidiendo con los cambios estrogénicos que se acompañan en la menarquia. Se ha descrito la asociación de algunas familias con mutaciones en el cromosoma X, lo que en parte, podría explicar la preponderancia familiar. Además, en una alta proporción de mujeres, la migraña se ve modificada por la terapia hormonal administrada por diferentes causas clínicas y con los cambios del ciclo menstrual, con un empeoramiento perimenstrual, orientado hacia lo que se ha venido en llamar migraña asociada a la menstruación (22). El estrés psicosocial también es un importante factor predisponente o incluso iniciador de la crisis de migraña. Favorece habitualmente el aumento en la frecuencia de las crisis, al tiempo que se observa como disminuyen las crisis al adaptarse el paciente al factor estresante. Otros factores, como la alteración del ritmo de sueño tanto por aumento como por disminución de las horas de

sueño, las transgresiones alimenticias unidas a los excesos y también al ayuno de muchas horas, el alcohol, pueden aumentar la expresión de la migraña en el individuo ya genéticamente predispuesto (22). Existiría por ello una susceptibilidad o predisposición genética, que se vería modulada en mayor o menor grado en dependencia con la aparición, o no, concomitante de unos determinados factores ambientales (22).

En una encuesta realizada a pacientes de la comunidad Valenciana (España) dentro del estudio PALM los pacientes refirieron como principales factores desencadenantes de migraña los siguientes: (21)

Tabla 4: Factores desencadenantes de migraña (Estudio PALM) (21)

-Estrés emocional (ansiedad, depresión, exceso de trabajo, vacaciones o fines de semana,etc.)	46,0%
-Estrés físico (actividad sexual, ejercicio, fatiga, viajes, cambios de ritmo de vida, etc.)	28,5%
-Menstruación	18,5%
-Cambios ambientales (cambios atmosféricos, baños muy calientes, subir grandes altitudes)	14,6%
-Alimentos o bebidas (chocolates, conservas, vino tinto, quesos, privación de café)	6,3%
-Cambios de ritmo de sueño (poco o demasiado)	5,3%
-Estímulos ambientales (como la luz, sonidos u olores)	5,3%
-Hambre (por ejemplo, retrasar las comidas)	3,0%
-Cervicales	2,3%
-Fumar	1,0%

-Problemas digestivos	0,7%
-Consumo de fármacos (anticonceptivos, vasodilatadores, antibióticos, AINES, IMAOs, teofilina, etc.)	0,7%
-Alergia (por ejemplo, hipersensibilidad a algunos alimentos)	0,7%
-NS/NC	24,8%

Anomalías inter-críticas

Se han descrito anomalías fisiológicas y bioquímicas en los migrañosos fuera de las crisis o en el periodo inter-crisis, que parecen tener una base principalmente genética, y un condicionamiento ambiental, pero que provocan un estado de hiperexcitabilidad cortical caracterizado por un umbral disminuido y un aumento de las respuestas (21). La base fisiológica de esta hiperexcitabilidad cerebral, podría estar condicionada por un defecto en la fosforilación oxidativa mitocondrial, con un descenso de los niveles de magnesio intracelular, un aumento de los aminoácidos neurotóxicos, una disfunción hereditaria de los canales iónicos, o una combinación de todos estos factores. Además, en la fase previa al desarrollo de la crisis, se producirían nuevos cambios, que explicarían que determinados factores precipiten las crisis en unas ocasiones y en otras, en cambio, no lo hagan (21).

Desencadenamiento de las crisis

La frecuencia de las crisis varía ampliamente de un migrañoso a otro, e incluso en el mismo enfermo, pero a lo largo del tiempo. Hemos ya comentado antes, que la exposición a un precipitante no siempre desencadena una crisis, sino que parece que han de coincidir conjuntamente una serie de actores endógenos y exógenos para precipitar la crisis de migraña

(24). Aunque, en este momento, no se pueda afirmar categóricamente cual es la estructura iniciadora de la crisis de migraña, sí sabemos que la activación de los núcleos del rafe y del locus coeruleus es probablemente una condición necesaria para la puesta en marcha de la crisis. El locus coeruleus es el origen de la inervación cerebral adrenérgica, mientras que los núcleos del rafe lo son de la serotonérgica, y ambos sistemas han sido tradicionalmente los más implicados en la fisiopatología de la migraña (24).

En animales de experimentación, la estimulación de los núcleos adrenérgicos produce una reducción del flujo cerebral que es máxima en el cortex occipital, paralela a la vasodilatación extracerebral y a la alteración de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE) (25). Por otro lado, la activación de los núcleos serotonérgicos del tronco puede incrementar el flujo sanguíneo cerebral (25). Los estudios con PET han permitido identificar un área de incremento del flujo sanguíneo cerebral en el tronco cerebral, opuesto al lado del dolor. Esta área sigue activa después de tratar el dolor con sumatriptán, mientras que la activación desaparece en otras áreas corticales asociadas a la percepción del dolor. Esto indica la importancia que pueden tener en el inicio de la crisis. También se ha demostrado que estas áreas permanecen inactivas durante los periodos libres de crisis migrañosas (25). Variaciones en los niveles de sustancias como la 5-HT, el glutamato o el óxido nítrico (NO), se han relacionado en mayor o menor medida con la activación de estos centros troncoencefálicos (25).

Crisis de migraña: Fases

1- Pródromos

Aproximadamente un tercio de los pacientes migrañosos experimentan una serie de síntomas el/los día/s previos a padecer el aura o la cefalea. Estos síntomas premonitorios pueden

consistir en irritabilidad, depresión, somnolencia, hambre o sed, retención hídrica excesiva, etc.

La naturaleza de estos síntomas sugiere un origen hipotalámico y dentro de los núcleos hipotalámicos se ha implicado al núcleo supra-quiasmático, que interviene en los ritmos circadianos, como posible “marcapasos” responsable de la periodicidad de la migraña. Pero, aun deben realizarse más estudios para demostrar fehacientemente esta alteración del eje hipotálamo-hipofisario en la migraña (21).

2- Fase de aura

Hasta un 30% de los pacientes migrañosos experimentan en alguna ocasión síntomas neurológicos focales transitorios o aura, que en general preceden a la fase de cefalea. En más del 90% de las crisis de migraña con aura, los síntomas focales son visuales, ocasionalmente acompañados de déficits sensitivos, motores o del área del lenguaje.

El aura de la migraña coincide con una disminución del flujo cerebral que se propaga desde el lóbulo occipital hacia delante, según se ha demostrado con técnicas para la medición del flujo cerebral como el SPECT o el PET. Dicha hipoperfusión viene condicionada por un fenómeno puesto de manifiesto en animales de experimentación por Leao et al. y que se conoce como “depresión propagada”. En ella se produce una onda de actividad eléctrica cortical reducida que avanza a 2-3 mm por minuto y se asocia a un descenso transitorio de la actividad neuronal espontánea y evocada, precedido en algunas ocasiones de una fase de hiperemia focal. Se produce una despolarización en cuya génesis y mantenimiento se han implicado sustancias diversas, sobre todo los aminoácidos excitadores (el glutamato y posiblemente el aspartato) y el magnesio. Puede ser uni- o bilateral y no se ajusta a ningún territorio vascular, por lo que no es debida a una vasoconstricción arterial, como inicialmente se suponía. Por tanto, el aura se corresponde con una

disfunción neuronal y no con una isquemia cerebral. Esta disfunción neuronal se acompaña de la consiguiente disminución del flujo cerebral secundaria y da lugar a los síntomas o signos deficitarios que aparecen en los pacientes que presentan aura. No está aclarada la relación entre el generador de la migraña (que se considera se encuentra localizado en el locus ceruleus y los núcleos del rafe del troncoencéfalo) y la onda de hipometabolismo que explicaría el aura, pero se ha propuesto que la activación de los núcleos del tronco pudiera, en determinadas circunstancias, poner en marcha este fenómeno cortical (26).

3- Fase de cefalea

En los últimos años se han producido grandes avances que han permitido aclarar buena parte de los mecanismos responsables de la cefalea. Hace unos 30 años se observó que el 5-HIAA (metabolito del 5-HT) estaba incrementado en la orina durante las crisis de migraña y, además, había un descenso de 5-HT en las plaquetas. Por otro lado, se conocía que la depleción de 5-HT podía desencadenar migraña y que su administración intravenosa la aliviaba. Se pensó, por tanto, que el dolor era debido a una vasodilatación compensatoria de los efectos vasoconstrictores de la 5-HT liberada por las plaquetas. Sin embargo, posteriormente se comprobó que los cambios en los niveles séricos de 5-HT eran en realidad muy pequeños y la teoría perdió interés. De todas formas, la importancia de esta teoría radica en que favoreció el desarrollo de la hipótesis según la cual la estimulación de determinados receptores 5-HT₁, podría tener un beneficio terapéutico en las crisis de migraña, como se demostró posteriormente y se utilizó en las terapias de la enfermedad (21).

Más recientemente comenzó a cobrar interés la teoría de la inflamación neurógena secundaria a la activación del sistema trigémino-vascular. Las meninges y los vasos cerebrales,

que son las principales estructuras dolorosas del cráneo, están inervadas por la primera rama del nervio trigémino y por las raíces cervicales superiores. Estas fibras sensoriales conducen la información nociceptiva y la proyectan a la parte caudal del núcleo trigeminal y a su prolongación en la médula cervical constituyendo el denominado “complejo trigémino-cervical”. La información a través de los tractos sensitivos llega al tálamo y a las áreas corticales de percepción del dolor (21).

Hoy en día parece bien establecido que el origen de la cefalea migrañosa reside en la activación del “sistema trigémino-vascular” determinada por la despolarización del ganglio trigeminal y de sus terminales nerviosas perivasculares que provocan la transmisión nociceptiva central y, la liberación retrógrada de neuropéptidos vasoactivos. Se produce así una vasodilatación de las arterias leptomeníngeas y una inflamación estéril de las meninges que son los responsables últimos del dolor migrañoso. Dichas vasodilatación e inflamación pueden ser revertidas mediante la administración de antiinflamatorios, ergóticos o triptanes, provocando con ello el alivio del dolor. Como epifenómeno se produce una activación plaquetaria que justificaría los cambios en los niveles de 5-HT plaquetaria descritos previamente. La activación del sistema trigémino-vascular daría lugar a la liberación retrógrada por parte de los terminales presinápticos vasculares del nervio trigémino de péptidos tales como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (PRGC), lo que ocasionaría la inflamación estéril. Además, a través del reflejo trigémino-vascular en el que intervienen el nervio trigémino, el núcleo descendente del trigémino, el núcleo salivar superior y el nervio facial, se produciría la liberación de sustancias como el péptido intestinal vasoactivo (VIP), que darían lugar a la vasodilatación de las arterias craneales extracerebrales. Una vez establecida, la cefalea migrañosa puede persistir durante horas o días. La

potenciación a largo plazo de las neuronas del núcleo caudal del trigémino, que podría deberse a la producción continuada de NO, podría ser una explicación para la prolongada duración de la crisis de cefalea (26).

El desencadenante de la activación trigémino-vascular, y como consecuencia de la cefalea, parece radicar en el tronco cerebral. Las primeras indicaciones en este sentido provienen de la observación de que la estimulación de la región periacueductal en enfermos operados, daba lugar a una cefalea de carácter migrañoso. Posteriormente, la PET ha puesto de manifiesto la activación en el tronco cerebral del locus ceruleus y del núcleo del rafe, previa al dolor migrañoso. Por lo tanto, estas estructuras podrían ser consideradas como los potenciales “generadores” de la migraña. Estas estructuras pueden seguir activadas incluso después del alivio del dolor con sumatriptán, lo que podría explicar la recurrencia de la cefalea (26).

4. Fase de Resolución y Posdromo.

Su duración varía de horas a días. En la mayoría de los casos sin tratamiento eficaz el dolor disminuye gradualmente durante un periodo de horas. En algunos casos desaparece al dormir o al vomitar. Un sentimiento de cansancio y letargia puede permanecer por varios días después de haber cesado la cefalea. Se ha descrito disminución de la concentración, irritabilidad, lentitud y apetito disminuido por un día o más después de desaparecer la cefalea. El paciente puede quedar exhausto y entrar en un estado depresivo que llega a durar varias horas o días, o por el contrario síntomas de euforia. La piel en general, pero en especial la del cuero cabelludo, se vuelve hipersensible (alodinia cutánea). Menos comúnmente, los pacientes pueden experimentar euforia y un ansiedad por comer alimentos dulces, semejando los síntomas de la fase premonitoria. Durante esta fase de “resaca”, la cefalea puede recurrir brevemente si los pacientes se inclinan hacia adelante o sacuden sus manos (26).

Exploración física del paciente con migraña

El examen general en la primera visita de un paciente migrañoso, debe incluir además de la historia clínica completa que pasa por ser la herramienta diagnóstica fundamental, una exploración física básica: signos vitales (tensión arterial y frecuencia cardíaca), auscultación cardíaca, examen de las estructuras pericraneales (senos paranasales, arterias, músculos paraespinales y articulación témporo-mandibular) así como grado de movilidad y presencia de dolor a la palpación en la región cervical. El examen neurológico ha de ser de despistaje e incluir a modo de rutina: signos meníngeos, fondo de ojo, campos visuales, pupilas, sensibilidad facial, fuerza, reflejos osteotendinosos, respuestas plantares y marcha(28).

Estudios complementarios

En la inmensa mayoría de los casos, el diagnóstico de la migraña únicamente requiere una anamnesis lo más completa posible y dirigida, junto con la normalidad de la exploración física y no en los estudios complementario. Los estudios de neuroimagen, TC con contraste o RM, son recomendables tras un primer episodio de migraña con aura de cualquier tipo, sobre todo si el aura no es típica. En las migrañas con auras atípicas o de larga duración es recomendable solicitar un estudio de hipercoagulabilidad. Las crisis comiciales desencadenadas por migraña son la única indicación del electroencefalograma en el diagnóstico de las cefaleas (28,29).

Tratamiento de las migrañas

1- Medidas generales

El primer camino a seguir en el tratamiento de una migraña, tras realizar el estudio de su sintomatología clínica y de los signos que la acompañan, recurriendo en su caso a pruebas o

exploraciones complementarias, es diagnóstico preciso de migraña, con o sin aura, según los criterios enumerados. A partir de ese momento, se ha de explicar al paciente de la forma más accesible, el origen, evolución y planteamiento terapéutico a seguir. Es importante explicarle que la migraña es una enfermedad recurrente y episódica para la que no existe curación actualmente, pero que, en general, puede ser controlada para permitir una aceptable calidad de vida (30). Es importante clarificar las diferencias entre el tratamiento de la crisis aguda y el tratamiento preventivo y diferenciar claramente la crisis de migraña de los restantes dolores de cabeza y de las cefaleas tensionales (30).

El siguiente paso en el tratamiento de la migraña es la identificación de los posibles factores desencadenantes de las crisis. Los principales factores desencadenantes de la migraña se recogen en la tabla. Estos desencadenantes son muy variados y complejos, ya que son particulares para cada enfermo y no en todas las ocasiones los mismos factores desencadenantes originan una crisis en el mismo paciente. Por otra parte, un buen número de estos potenciales factores desencadenantes son imposibles de evitar en los pacientes/trabajadores con migraña por estar incorporados en su vida ordinaria y no tener una dependencia personal, sino estar sujetos a factores no controlables por el paciente/trabajador. Sirvan de ejemplo el periodo premenstrual, el estrés o los cambios de presión atmosférica. Pese a esto, es conveniente recomendar al paciente que evite las situaciones más habituales que actúan como desencadenantes de sus crisis: intentar mantener unos hábitos de vida regulares, evitar el ayuno prolongado, los desencadenantes alimentarios y ciertas medicaciones que favorecen la aparición de sus crisis. Sin embargo, con esto solo, no es suficiente y para la inmensa mayoría de los pacientes con migraña el tratamiento basado únicamente en prevenir los factores desencadenantes consigue, todo lo más, un efecto terapéutico marginal y un distanciamiento de las crisis, pero, en el momento actual, el tratamiento farmacológico es obligatorio (31).

2- Tratamiento sintomático

El tratamiento abortivo de las crisis, habitualmente denominado tratamiento sintomático, es obligatorio en todos los pacientes migrañosos. Las medicaciones utilizadas para el tratamiento de la crisis de migraña pueden dividirse en:

1. No específicas
2. Específicas y
3. Coadyuvantes.

Las medicaciones no específicas, incluyen los AINEs. Las específicas comprenden los ergóticos y los agonistas de los receptores 5-HT_{1B/D}, comúnmente conocidos como triptanos. Las medicaciones coadyuvantes son fundamentalmente antieméticos/procinéticos (domperidona, metoclopramida). Los analgésicos tradicionales, tienen una utilidad muy escasa en el tratamiento de la migraña por lo que hoy en día su indicación es muy limitada (migraña en la infancia y adolescencia). Es altamente recomendable evitar las combinaciones de analgésicos con barbitúricos, codeína y/o cafeína, por su escasa eficacia, unida al riesgo de desarrollar cefalea crónica diaria por abuso de estos fármacos. El tratamiento sintomático utilizado en cada paciente, ha de ser individualizado y ajustado a las características de cada crisis, la experiencia práctica pone de manifiesto que no todos los pacientes requieren el mismo tratamiento en todos sus episodios (31).

Tratamiento de las Crisis leves-moderadas

Los pacientes con crisis leves a moderadas de migraña pueden ser tratados inicialmente con un AINE por vía oral, preferiblemente en combinación con metoclopramida o domperidona. Pero, no todos los AINE son útiles en el tratamiento sintomático de la migraña. Los AINE con eficacia bien demostrada son: ácido acetil-salicílico, naproxeno sódico, ibuprofeno y ketoprofeno.

Sus frecuentes efectos secundarios digestivos constituyen el factor limitante más importante para el uso de estos fármacos en el tratamiento de la migraña. Los pacientes con crisis leves-moderadas que no respondan o que presenten intolerancia a los AINEs, han de ser tratados con triptanes (32).

Tratamiento de las Crisis moderadas-graves

Aun en el momento actual y pese a la existencia de fármacos más modernos y eficaces (triptanos), probablemente por su bajo coste, siguen siendo los ergóticos medicamentos sintomáticos específicos muy utilizados. Es importante recordar que todas las presentaciones de ergóticos disponibles son en realidad combinaciones de ergotamina o dihidroergotamina con caféina, otros analgésicos y barbitúricos. Los ergóticos comparten con los triptanes su acción agonista sobre los receptores 5-HT_{1B/D}, responsables del control del dolor migrañoso. Sin embargo, son fármacos farmacodinámicamente “sucios” al interactuar con otros muchos receptores (5-HT_{1A}, 5-HT₂, 5-HT₅; 5-HT₇, D₂), lo que explica su variado perfil de efectos adversos. Entre estos efectos adversos destacan como más frecuentes las náuseas y los vómitos, ya de por sí habituales en las crisis de migraña y que se agravan con la toma de estas medicaciones (28,32).

Los triptanes son fármacos de eficacia demostrada en el tratamiento sintomático de las crisis de migraña, siendo actualmente el tratamiento de elección de las crisis de migraña moderada-grave. Existen en este momento siete triptanes comercializados, que no se diferencian en su mecanismo de acción o farmacodinamia, pero sí presentan diferencias farmacocinéticas relevantes que hacen que haya triptanes más adecuados para cada tipo de crisis. A diferencia de los ergóticos, los triptanos, son agonistas selectivos de los receptores 5-HT_{1B/1D}. En los pacientes con náuseas o vómitos pueden utilizarse en formulación nasal que minimiza al máximo estos molestos síntomas del paciente. Si el paciente no responde a estas opciones, podemos utilizar la formulación

subcutánea del sumatriptán. En aquellos pacientes con falta de respuesta a estos tratamientos, podemos utilizar ketoprofeno, desketoprofeno o ketorolaco por vía im o iv, solos o asociado a sumatriptán subcutáneo y/o metoclopramida iv(27,28,32).

Orientación de la terapia por la fisiopatología.

La activación del sistema trigémino-vascular da lugar a la liberación retrógrada de péptidos tales como el VIP y el PRGC, lo que condiciona la inflamación estéril y la vasodilatación de las arterias leptomeníngicas. Ambas respuestas están controladas por el sistema de neurotransmisión serotoninérgica. Fármacos como los triptanes y los derivados ergotamínicos inhiben ambos procesos. De esta forma, los triptanes actúan en el tratamiento de la crisis de migraña gracias a su capacidad para revertir la inflamación estéril por su acción agonista sobre el receptor 5-HT_{1D}, localizado en los terminales presinápticos del nervio trigémino, y para inhibir la vasodilatación por su acción agonista sobre los receptores 5-HT_{1B}, situados postsinápticamente sobre la pared de las arterias leptomeníngicas (33). Parece, por tanto, que los fármacos utilizados en los últimos años como específicos para el tratamiento agudo de la crisis de migraña, actúan principalmente sobre el sistema trigémino-vascular, que es en esencia, el responsable de la expresión del dolor. Los fármacos usados como preventivos, por el contrario, actuarían sobre los sistemas de control central del dolor implicados en la génesis de las crisis, principalmente y por distintas vías de los mecanismos de control serotoninérgicos. Se puede, por tanto, considerar que los fármacos antimigrañosos actúan suprimiendo principalmente los síntomas migrañosos, y no sobre el “generador” inicial de la crisis. El avance definitivo en el conocimiento de la génesis de la crisis de migraña, permitirá la obtención de sustancias que actúen en su fase inicial y permitan un mejor control de este proceso. Los esteroides endovenosos (metilprednisolona, dexametasona) están indicados en caso de estado migrañoso(34).

HIPÓTESIS

Los pacientes con una crisis de migraña aguda tratados con zolmitriptán deberían presentar una respuesta 2 veces más rápida y sostenida en el alivio del dolor que los pacientes con crisis de migraña aguda tratados con ketoprofeno más dexametasona.

www.bdigital.ula.ve

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

-Evaluar la efectividad relativa y tolerabilidad del zolmitriptán y del ketoprofeno + dexametasona para el tratamiento de un ataque de migraña agudo en pacientes que asisten a la consulta externa del Servicio de Neurología o al área de Emergencia Adultos del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA) en Mérida, en el periodo Enero-Junio 2013.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

-Evaluar la eficacia del zolmitriptán en el tratamiento de un ataque agudo de migraña.

-Evaluar la eficacia del ketoprofeno + dexametasona en el tratamiento de un ataque agudo de migraña.

-Comparar la eficacia del zolmitriptan versus ketoprofeno + dexametasona en el tratamiento de un ataque agudo de migraña.

-Comparar la permanencia del efecto analgésico del zolmitriptán versus ketoprofeno + dexametasona a las 24 horas de su aplicación.

-Determinar la aparición de efectos colaterales con la administración de zolmitriptán versus ketoprofeno + dexametasona en el tratamiento de un ataque agudo de migraña.

-Establecer las características epidemiológicas de los pacientes que acuden con un ataque agudo de migraña.

-Definir las características clínicas de la migraña en los pacientes que acuden con un ataque de migraña aguda.

www.bdigital.ula.ve 

MÉTODOS

TIPO Y MODELO DE LA INVESTIGACIÓN

Diseño experimental de eficacia y/o efectividad terapéutica, asignación aleatoria, doble ciego, comparativo.

POBLACIÓN Y MUESTRA

Pacientes que acudieron a la Consulta Externa del Servicio de Neurología o al área de Emergencia Adultos del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), con crisis de migraña aguda.

Se llevó a cabo durante el lapso Enero-Junio 2013, en las áreas de Consulta Externa del Servicio de Neurología y Emergencia Adultos del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA) en la ciudad de Mérida.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes de sexo masculino y femenino.
- Edades comprendidas entre 18 y 65 años.
- Historia previa de al menos 6 meses de migraña con y sin aura, de acuerdo con los

criterios diagnósticos de la International Headache Society.

-Inicio de la migraña antes de los 50 años.

-Presentar de 1 a 8 ataques de migraña en los 2 meses previos.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

-Pacientes con antecedentes de migraña hemipléjica o basilar.

-Cefalea de tipo tensional más de 4 días al mes.

-Probabilidad de cefalea secundaria.

-Historia previa de:

-Enfermedad isquémica cardiovascular

-HTA severa, o leve a moderada no controlada

-Enfermedad cerebrovascular

-Enfermedad hepática moderada a severa

-Enfermedad renal moderada a severa

-Enfermedad arterial periférica

-Embarazo

-Lactancia

-Historia de abuso de analgésicos

-Alergia o hipersensibilidad a triptanos

-Alergia o hipersensibilidad a ketoprofeno o AINE.

-Alergia o hipersensibilidad a dexametasona.

PROCEDIMIENTO

Una vez realizada la evaluación neurológica del paciente que ingresaba al área de Emergencia y/o Consulta Externa del I.A.H.U.L.A., donde se confirmó el diagnóstico de migraña con aura o sin aura, según los criterios diagnósticos de la International Headache Society, que presente crisis de migraña aguda.

Se explicó previamente a ellos los objetivos de la investigación y sus ventajas, para que libremente dieran su consentimiento por escrito de participar en el estudio.

Se registraron los datos en un formato de trabajo diseñado para tal fin, conformado por:

- Sección Primera: Datos de identificación del paciente con variables demográficas.
- Sección Segunda: Antecedentes personales, hábitos, tratamientos previos y actuales.
- Sección Tercera: Síntomas acompañantes, examen físico general y exploración neurológica, incluyendo la valoración de la escala del dolor.

Al azar y doble ciego, se establecieron 2 grupos:

Grupo A : Se le administró:

- Ketoprofeno 100 mg más dexametasona 8 mg en dosis única, diluidos en 250 ml de solución salina 0,9%, en 20 minutos por vía intravenosa, y un placebo vía oral, utilizándose para tal efecto 1 tableta de tiamina de 100 mg.

Grupo B: Se le administró:

-Zolmitriptan 2,5 mg tableta vía oral y placebo parenteral: 250 ml de solución salina 0,9% en 20 minutos por vía intravenosa.

En ambos grupos se evaluaron:

- Intensidad de la cefalea inmediatamente antes del inicio del tratamiento (tiempo 0)
- Respuesta a los medicamentos a las 0,5, 1 y 2 h después de su administración (eficacia analgésica) según la escala del dolor dispuesta para tal fin.
- Respuesta sostenida de la disminución o desaparición del dolor a las 24 horas, mediante llamada telefónica a los pacientes.
- Respuesta de los síntomas acompañantes de la cefalea (fotofobia, fonofobia, náuseas).
- Aparición de efectos colaterales con zolmitriptán y ketoprofeno + dexametasona.

SISTEMA DE VARIABLES

VARIABLES INDEPENDIENTES:

- Migraña con aura y sin aura.
- Tratamiento con zolmitriptán
- Tratamiento con ketoprofeno + dexametasona

VARIABLES DEPENDIENTES:

- Resultados del tratamiento:

- Analgesia
- Disminución del dolor
- Sin cambios en el dolor
- Efecto sostenido del medicamento a las 24 horas.

VARIABLES EXPLICATIVAS

- Estrés
- Alteraciones del sueño
- Trastorno ansiedad-depresión

VARIABLES DEMOGRÁFICAS

- Género
- Edad

www.bdigital.ula.ve

VARIABLES CLÍNICAS

- Tiempo de diagnóstico de migraña
- Características de la cefalea.
- Frecuencia de las crisis de migraña
- Medicación profiláctica antimigrañosa
- Medicamentos analgésicos utilizados previamente.
- Aparición de efectos colaterales.
- Síntomas acompañantes de la cefalea.

Escala del dolor (Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Diagnosis and Treatment of Headache (Bloomington, MN) 2006)

Se tomó como guía para la realización del estudio la siguiente escala de dolor:

1. Sin dolor (0)
2. Dolor leve: Dolor que permitía al paciente seguir realizando la totalidad de sus labores habituales.
3. Dolor moderado : Dolor que limitaba parcialmente al paciente en la realización de sus actividades laborales.
4. Dolor severo : Dolor que imposibilitaba al paciente de realizar sus labores habituales.

Se consideró el efecto de los tratamientos sobre el dolor de la siguiente manera:

1. Buena respuesta : Disminución en al menos 2 puntos de la escala del dolor anteriormente descrita.
2. Moderada respuesta : Disminución en 1 punto de la escala del dolor.
3. Sin respuesta : Sin cambios en la escala del dolor.
4. Mala respuesta : Empeoramiento del dolor.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio se realizó de acuerdo a la declaración de Helsinki. Se obtuvo el consentimiento informado de cada paciente después de explicar los objetivos del mismo.

RESULTADOS

Resumen de análisis estadístico

En el trabajo de análisis estadístico se usó el paquete de software SPSS, se aplicó para las variables de tipo categórica las tablas de frecuencias y gráficas correspondiente para resumir, así como tablas de contingencia y pruebas de Chi-cuadrado de Pearson para señalar diferencias significativas, con un nivel de confianza al 95%.

Datos Generales y Características de la población

Se valoraron en el área del servicio de Urgencias y Consulta Externa del Servicio de Neurología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes 76 pacientes que acudieron durante los meses de enero a junio del año 2013 presentando cefalea. Se excluyeron 11 pacientes por no presentar criterios diagnósticos para migraña y se ingresaron al estudio 65 pacientes que cumplieron los criterios diagnósticos de migraña según la International Classification of Headache Disorders, III edición 2013.

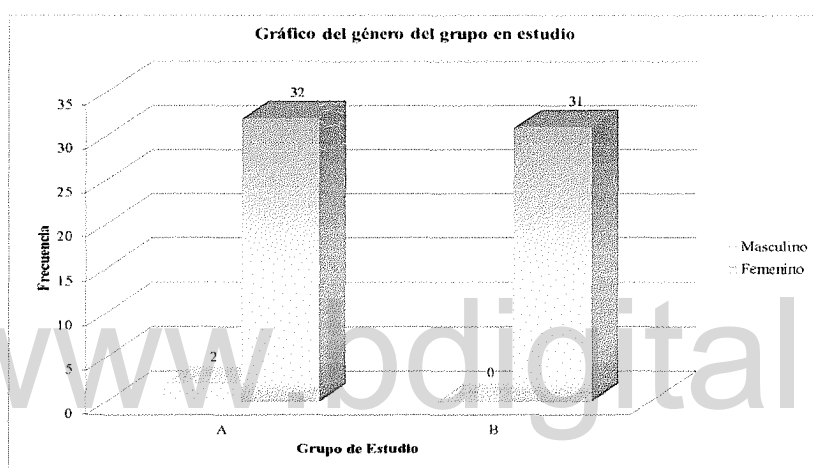
Tabla 5: Género del grupo de estudio en porcentajes, pacientes del grupo en estudio

I.A.H.U.L.A., enero –junio 2013.

Género	Grupo de estudio					
	A		B		Total	
	Fr	%	Fr	%	Fr	%
Masculino	2	100,00%	0	0,00%	2	100,00%
Femenino	32	51,00%	31	49,00%	63	100,00%
Total	34	52,00%	31	48,00%	65	100,00%

El grupo de estudio está conformado en su mayoría por el género femenino, destacando sólo 2 casos masculinos, incluidos en el grupo A (Gráfica 1). Tenemos 32 casos del género femenino para el grupo A (grupo ketoprofeno + dexametasona) y 31 casos del género femenino para el grupo B (grupo zolmitriptán). En total, de los 65 pacientes del estudio, 63 (96,9%) fueron del género femenino y 2 (3,1%) del género masculino (Tabla 5).

Gráfica 1: Frecuencia de pacientes en cada grupo de estudio según género, números absolutos, I.A.H.U.L.A., enero-junio 2013.



Grupos etarios

La edad de los 65 pacientes participantes en el estudio estuvo en el rango de los 18 y los 64 años. La media fue de 39,98 años con una desviación de +/-13,49 (Tabla 6).

Tabla 6: Edad de participantes del grupo de estudio, números absolutos y media.

I.A.H.U.L.A., enero-junio 2013.

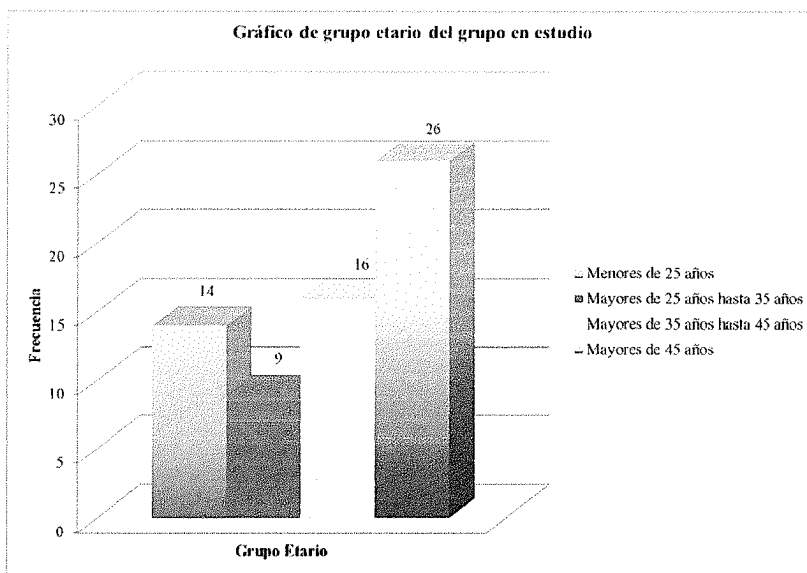
Estadísticos descriptivos	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Edad de participante	65	18	64	38,98	13,491

En cuanto a los grupos etarios, 14 pacientes (21,50%) estuvieron en edades comprendidas entre los 18 y 24 años; 9 pacientes (13,80%) entre los 25 y 35 años; 16 (24,60%) tenían entre 35 y 45 años, y 26 pacientes (40% del total) tuvieron más de 45 años (Tabla 7) (Gráfica 2).

Tabla 7: Grupos etarios de los pacientes del estudio, porcentajes. I.A.H.U.L.A., enero-junio 2013.

Grupo Etario	Fr	%
Menores de 25 años	14	21,50
Mayores de 25 años hasta 35 años	9	13,80
Mayores de 35 años hasta 45 años	16	24,60
Mayores de 45 años	26	40,00
Total	65	100,00

Gráfica 2: Grupos etarios en el grupo de estudio, números absolutos. I.A.H.U.L.A., enero-junio 2013.



En cuanto a la distribución de los grupos etarios para cada grupo de estudio, para el grupo de estudio A (grupo ketoprofeno + dexametasona), de los 34 pacientes perteneciente a este grupo, 7 (20,60%) tenían menos de 25 años, 5 pacientes (14,70%) entre 25 y 35 años; 9 pacientes (26,50%) en el rango entre 35 y años, y 13 pacientes (38,20% del grupo A) eran mayores de 45 años. De los 31 pacientes del grupo B (grupo zolmitriptán), 7 pacientes (22,60% de pacientes del grupo B) tenían menos de 25 años; 4 pacientes (12,90%) entre 25 y 35 años; 7 pacientes (22,60%) entre 35 y 45 años, y 13 pacientes (41,90%) eran mayores de 45 años (Gráfica 3).

Tabla 8: Distribución de grupos etarios para cada grupo de estudio, porcentajes.

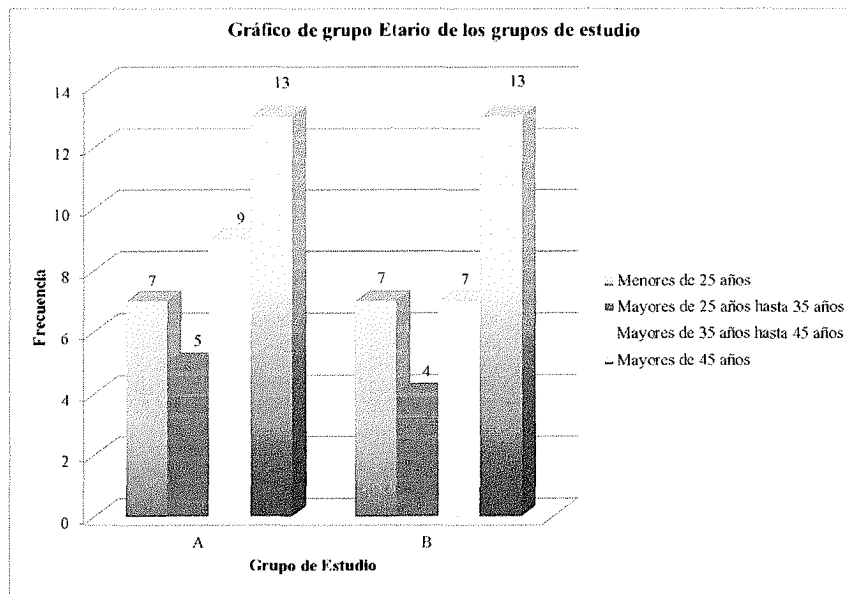
I.A.H.U.L.A., enero-junio 2013.

Grupo etario	Grupo					
	A		B		Total	
	Fr	%	Fr	%	Fr	%
Menores de 25 años	7	50,00%	7	50,00%	14	100,00%
Mayores de 25 años hasta 35 años	5	55,60%	4	44,40%	9	100,00%
Mayores de 35 años hasta 45 años	9	56,30%	7	43,80%	16	100,00%
Mayores de 45 años	13	50,00%	13	50,00%	26	100,00%
Total	34	52,30%	31	47,70%	65	100,00%

En cuanto a la frecuencia relativa de los grupos etarios comparando los grupos de estudio A y B, de los pacientes menores de 25 años (14 en total), 7 (50,00%) estuvieron en el grupo A y 7 (50,00%) en el grupo B; en el grupo etario de 25 a 35 años (9 pacientes en total), 5 (55,60%) correspondían al grupo A y 4 (44,4%) al grupo B; entre las edades de 35 a 45 años (16 pacientes), 9 (56,30%) estaban en el grupo A, y 7 (43,80%) en el grupo B. De los pacientes mayores de 45 años (26 en total), se repartían por igual 13 (50,00%) para cada grupo (Tabla 8).

Gráfica 3: Distribución de grupos etarios en cada grupo de estudio, números absolutos.

I.A.H.U.L.A., enero-junio 2013.



Como puede observarse en la gráfica (Gráfica 3), la cantidad de casos para cada grupo etario son similares para cada grupo de estudio A y B. La prueba Chi-cuadrado calcula un $p = 0,974$ (mayor que $p = 0,05$), señalando que no hay diferencia entre la distribución del grupo etario para cada grupo de estudio.

Antecedentes patológicos en el grupo de estudio.

En los antecedentes patológicos personales, 27 pacientes (41,50% de los casos) reportaban antecedentes de ansiedad y/o depresión, de los cuales 15 pacientes (55,60%) estaban en el grupo A y 12 pacientes (44,40%) se encontraban en el grupo B. Nueve (15,30% del total de pacientes) pacientes tenían antecedentes de hipotiroidismo, 5 de ellos en el grupo A (55,60%) y 4 en el

grupo B (44,40%). Se reportaron 4 casos de hipertensión arterial crónica (6,20% del total de pacientes), ubicados 3 pacientes en el grupo A (75,00%) y 1 paciente en el grupo B (25,00%), todos ellos con hipertensión arterial controlada con medicación antihipertensiva. Hubo 3 pacientes con antecedentes de epilepsia (4,60% de los 65 pacientes), 2 (66,70%) estaban en el grupo A y 1 (33,30%) en el grupo B. Dos pacientes presentaron antecedentes de diabetes mellitus (3,10%), repartidos 1 caso en cada grupo; ambos recibían medicación hipoglucemiante.

Del total de 65 pacientes, 47 (72,30%) pacientes referían antecedentes familiares de migraña, repartidos 24 casos en el grupo A (52,20%) y 22 en el grupo B (47,80%).

Tabla 9: Distribución de antecedentes patológicos en los pacientes del estudio, porcentajes y cifras absolutas. I.A.H.U.L.A., enero-junio 2013.

Antecedente Patológico	Grupo de Estudio						
		A		B		Total	
		Fr	%	Fr	%	Fr	%
HTA	No	31	50,80%	30	49,20%	61	100,00%
	Si	3	75,00%	1	25,00%	4	100,00%
	Total	34	52,30%	31	47,70%	65	100,00%
DM	No	34	53,10%	30	46,90%	64	100,00%
	Si	0	0,00%	1	100,00%	1	100,00%
	Total	34	52,30%	31	47,70%	65	100,00%
Epilepsia	No	32	51,60%	30	48,40%	62	100,00%
	Si	2	66,70%	1	33,30%	3	100,00%
	Total	34	52,30%	31	47,70%	65	100,00%
Ansiedad/Depresión	No	19	50,00%	19	50,00%	38	100,00%
	Si	15	55,60%	12	44,40%	27	100,00%
	Total	34	52,30%	31	47,70%	65	100,00%
Enfermedad Tiroidea	No	29	51,80%	27	48,20%	56	100,00%
	Si	5	55,60%	4	44,40%	9	100,00%
	Total	34	52,30%	31	47,70%	65	100,00%
Traumatismo Craneoencefálico	No	33	52,40%	30	47,60%	63	100,00%
	Si	1	50,00%	1	50,00%	2	100,00%
	Total	34	52,30%	31	47,70%	65	100,00%
Migraña	No	10	52,60%	9	47,40%	19	100,00%
	Si	24	52,20%	22	47,80%	46	100,00%
	Total	34	52,30%	31	47,70%	65	100,00%

Valoración de cefalea actual

Se valoró el tiempo de duración de la cefalea actual, su grado de intensidad al momento del interrogatorio, antes del inicio del tratamiento, y la respuesta al mismo, según la escala de intensidad del dolor de 0 a 3; 0: sin dolor; 1 dolor leve; 2: dolor moderado, y 3: dolor severo, según los parámetros anotados en el capítulo de materiales y método.

Según el tiempo de duración de la cefalea al momento del estudio, 17 pacientes se encontraban en el grupo de 24 a 47 horas de inicio del dolor (Gráfica 4), correspondiendo al 26,20% de casos, y 48 pacientes tenían entre 48 y 72 horas con cefalea (73,80% de casos). No hubo pacientes en el grupo de 0 a 24 horas (Tabla 10).

Gráfica 4: Duración de cefalea actual en los pacientes del grupo en estudio, cifras absolutas.

I.A.H.U.L.A., enero-junio 2013.

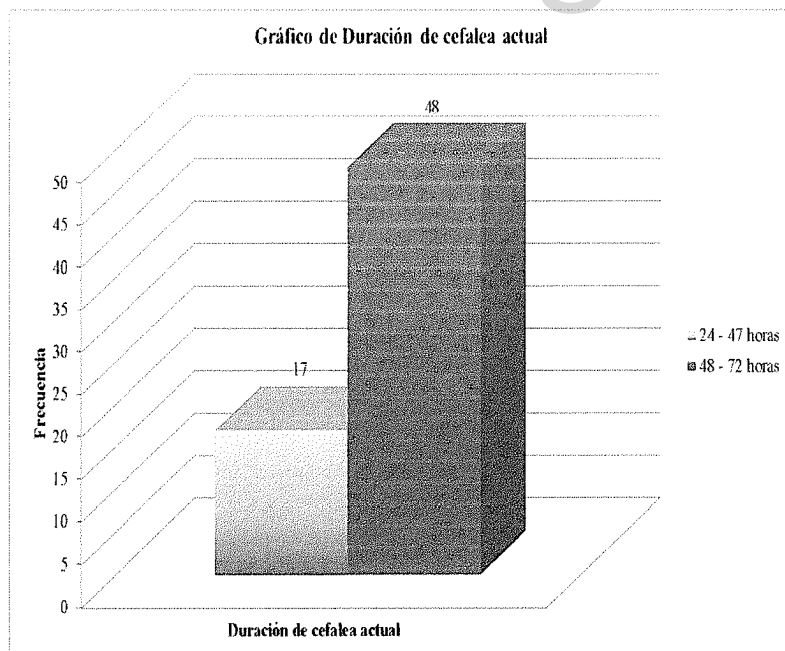


Tabla 10: Duración de cefalea actual en los pacientes del grupo en estudio, porcentajes.

I.A.H.U.L.A., enero-junio 2013.

Duración de cefalea actual	Fr	%
24 - 47 horas	17	26,20
48 - 72 horas	48	73,80
Total	65	100,00

En cuanto a las características clínicas de la migraña, se obtuvo información acerca de localización y síntomas acompañantes.

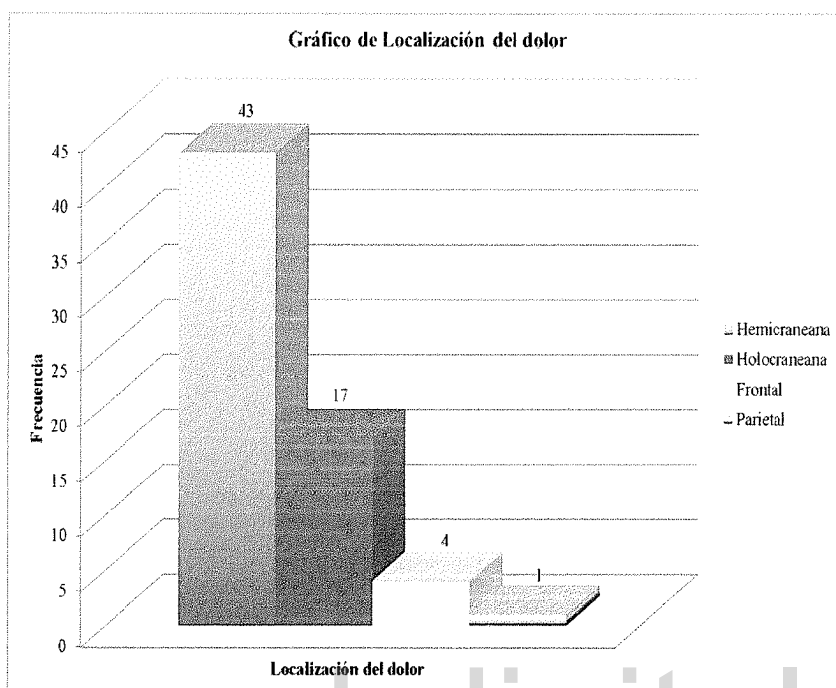
La migraña en los pacientes del estudio se localizó en 43 casos (66,20%) en un hemicráneo (Tabla 11); 17 pacientes (26,20%) fue holocraneana. De localización frontal se reportaron 4 casos (6,20%) y en 1 caso fue ubicada en región parietal (1,50%) (Gráfica 5).

Tabla 11: Localización del dolor en los pacientes del estudio, porcentajes. I.A.H.U.L.A., enero-junio 2013.

Localización del dolor	Fr	%
Hemicraneana	43	66,20
Holocraneana	17	26,20
Frontal	4	6,20
Parietal	1	1,50
Total	65	100,00

Gráfica 5: Localización del dolor en los pacientes del estudio. Cifras absolutas.

I.A.H.U.L.A., enero-junio 2013.



Sobre tratamiento profiláctico para migraña que estuvieran recibiendo los pacientes al momento del estudio, 49 pacientes (75,40% del total de pacientes) no recibía ninguno, y 24,60% si recibía algún tipo de medicamento profiláctico (Tabla 12). De ellos, 9 (13,80% del total) recibía flunarizina, 3 amitriptilina (4,60%), y 4 (6,20%) pacientes recibían otro tipo de medicación profiláctica para migraña, en todos estos casos el medicamento fue topiramato (Gráfica 6).

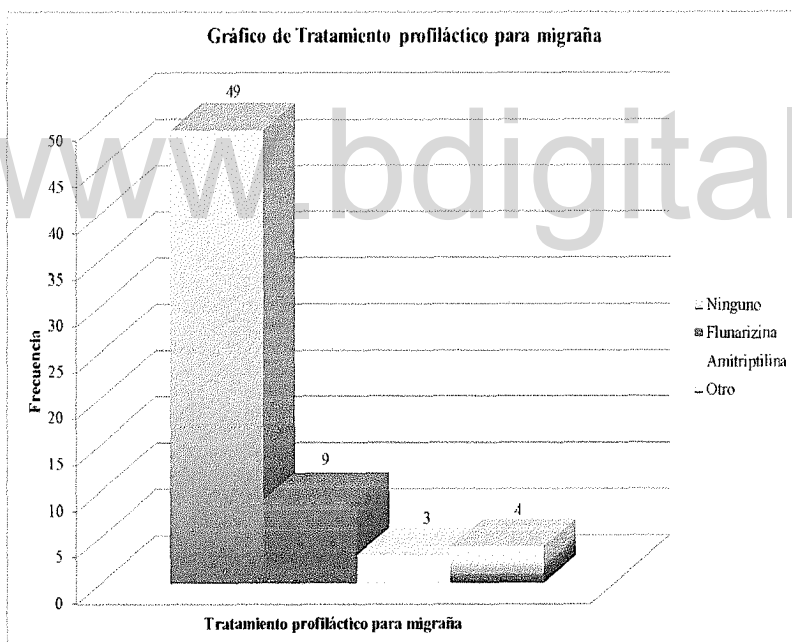
Tabla 12: Tratamiento profiláctico para migraña en los pacientes del estudio. Porcentajes.

I.A.H.U.L.A., enero-junio 2013.

Tratamiento profiláctico para migraña	Fr	%
Ninguno	49	75,40
Flunarizina	9	13,80
Amitriptilina	3	4,60
Otro	4	6,20
Total	65	100,00

Gráfica 6: Tratamiento profiláctico para migraña en el grupo del estudio. Cifras absolutas.

I.A.H.U.L.A., enero-junio 2013.



Síntomas acompañantes de la migraña en los pacientes en estudio

Se investigaron los síntomas acompañantes de la migraña en el grupo de pacientes

estudiados: náusea y/o vómito; fonofobia y fotofobia. Del total de pacientes, se presentaron náuseas/vómito en 27 pacientes (41,53% del total); fonofobia en 23 casos (35,40%), y fotofobia en 40 pacientes (61,50%).

Por grupos de estudio, se presentaron como síntomas acompañantes a la cefalea, náuseas/vómito en 19 pacientes del grupo A (70,40% de pacientes con este síntoma) y 8 pacientes en el grupo B (29,60%). Quince pacientes presentaban fonofobia en el grupo A (65,20%) y 8 en el grupo B (34,80%). En cuanto a fotofobia, 15 pacientes la presentaban en el grupo A (65,20%) y 15 pacientes en el grupo B (37,50%) (Tabla 13).

Tabla 13: Síntomas acompañantes de migraña en el grupo de pacientes en estudio. Porcentajes y cifras absolutas. I.A.H.U.L.A., enero-junio 2013.

Aspectos Clínicos	Grupo de Estudio						
	A		B		Total		
	Fr	%	Fr	%	Fr	%	
Náuseas/vómito	No	15	39,50%	23	60,50%	38	100,00%
	Si	19	70,40%	8	29,60%	27	100,00%
	Total	34	52,30%	31	47,70%	65	100,00%
Fonofobia	No	19	45,20%	23	54,80%	42	100,00%
	Si	15	65,20%	8	34,80%	23	100,00%
	Total	34	52,30%	31	47,70%	65	100,00%
Fotofobia	No	9	36,00%	16	64,00%	25	100,00%
	Si	25	62,50%	15	37,50%	40	100,00%
	Total	34	52,30%	31	47,70%	65	100,00%

Se evaluó la eficacia de ketoprofeno + dexametasona intravenosos. Antes del inicio del tratamiento el 44,10% (15) de los pacientes presentaba dolor severo y el 55,90%(19 pacientes) dolor moderado. Ninguno presentaba dolor leve antes del inicio del tratamiento analgésico. A los

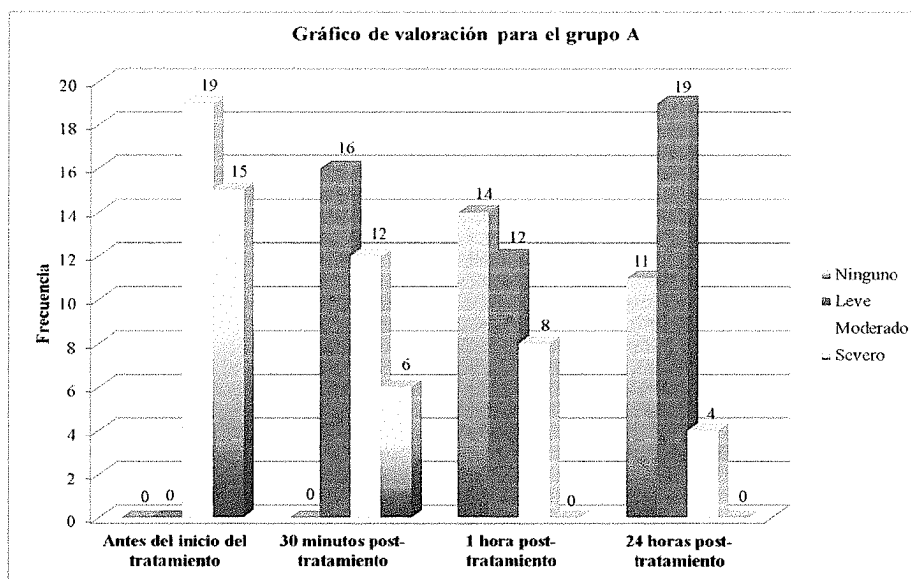
30 minutos después de aplicado el tratamiento, del grupo que presentaba dolor severo disminuyó a 17,60% y a la hora no habían pacientes con dolor severo, lo que se mantuvo a las 24 horas. El 41,20% de los pacientes no experimentaba ningún dolor a la hora de tratamiento y un 32,40% permanecía sin dolor a las 24 horas. El 47,10% de los pacientes presentaban dolor leve a los 30 minutos. A la hora del tratamiento no había pacientes con dolor severo (0,00%), el 23,50% presentaba dolor moderado (8 pacientes), 35,30% (12 pacientes) tenían dolor moderado, y 32,40% (11 pacientes) no tenían dolor (Tabla 14).

Tabla 14: valoración del dolor para el grupo A (ketoprofeno + dexametasona) de los pacientes del estudio. Porcentajes. I.A.H.U.L.A., enero-junio 2013.

Valoraciones	Ninguno		Leve		Moderado		Severo		Total	
	Fr	%	Fr	%	Fr	%	Fr	%	Fr	%
Antes del inicio del tratamiento	0	0,00%	0	0,00%	19	55,90%	15	44,10%	34	100,00%
30 minutos post-tratamiento	0	0,00%	16	47,10%	12	35,30%	6	17,60%	34	100,00%
1 hora post-tratamiento	14	41,20%	12	35,30%	8	23,50%	0	0,00%	34	100,00%
24 horas post-tratamiento	11	32,40%	19	55,90%	4	11,80%	0	0,00%	34	100,00%

La gráfica 7 muestra un patrón de descenso en las categorías de moderado (19 casos a 12 casos a 8 casos a 4 casos) y severo (15 casos a 6 casos a 0 casos) en cada valoración, así como un ascenso en la categoría de ninguno (14 casos a 11 casos) a partir de la valoración de una hora post-tratamiento. Para la categoría leve presenta un descenso (16 casos a 12 casos) con un aumento en la valoración de 24 horas post-tratamiento (19 casos).

Gráfica 7: Evaluación de la eficacia del ketoprofeno + dexametasona en el tratamiento de la crisis de migraña aguda (grupo A de pacientes en estudio). Cifras absolutas. I.A.H.U.L.A., enero-junio 2013.



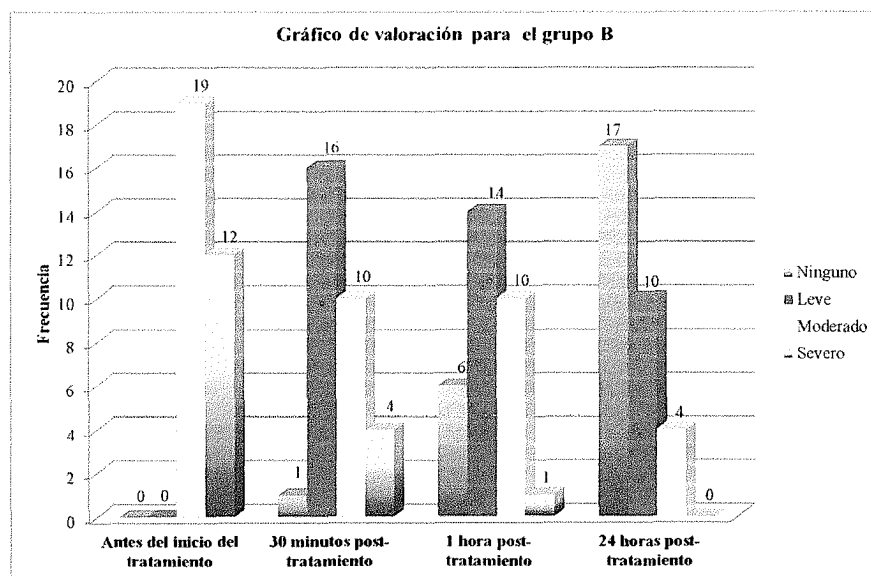
Se valoró la eficacia del zolmitriptán en el grupo de 31 pacientes que recibieron dicho medicamento. En este grupo, antes del inicio del tratamiento 12 pacientes (38,70%) presentaban dolor severo, y 19 pacientes (61,30%) presentaban dolor moderado. A los 30 minutos de tratamiento, los pacientes con dolor severo habían disminuido al 12,90% (4 pacientes), un 32,30%(10 pacientes) presentaban dolor moderado, 51,50% (16 pacientes) tenían dolor leve, y 3,20% (1 paciente) no presentaban dolor. A la hora de tratamiento 1 paciente (3,20%) presentaba dolor severo, 10 pacientes (32,20%) dolor moderado, 14 pacientes (45,20%) dolor leve, y 6 pacientes (19,40%) sin dolor. En el control a las 24 horas, no habían pacientes con dolor severo, 4 pacientes (12,90%) tenían dolor moderado, 10 pacientes (32,30%) dolor leve, y 17 pacientes (54,80%) estaban libres de dolor (Tabla 15).

Tabla 15: Valoración del dolor en grupo B (zolmitriptán) de los pacientes del grupo de estudio. Porcentajes. I.A.H.U.L.A., enero-junio 2013.

Valoraciones	Ninguno		Leve		Moderado		Severo		Total	
	Fr	%	Fr	%	Fr	%	Fr	%	Fr	%
Antes del inicio del tratamiento	0	0,00%	0	0,00%	19	61,30%	12	38,70%	31	100,00%
30 minutos post-tratamiento	1	3,20%	16	51,60%	10	32,30%	4	12,90%	31	100,00%
1 hora post-tratamiento	6	19,40%	14	45,20%	10	32,30%	1	3,20%	31	100,00%
24 horas post-tratamiento	17	54,80%	10	32,30%	4	12,90%	0	0,00%	31	100,00%

La gráfica 8 muestra un patrón de descenso en las categorías de moderado (19 casos a 10 casos a 10 casos a 4 casos) y severo (12 casos a 4 casos a 1 casos a 0 casos) en cada valoración, así como un ascenso en la categoría de ninguno (0 casos a 1 casos a 6 casos a 17 casos) a partir de la valoración antes del tratamiento. Para la categoría leve presenta un aumento a partir de los 30 minutos de post-tratamiento a 16 casos para ir descendiendo en 14 casos para 1 hora post-tratamiento y 10 casos a 24 horas de post-tratamiento.

Gráfica 8: Evaluación de la respuesta al dolor grupo B (zolmitriptán) de los pacientes en estudio. Cifras absolutas. I.A.H.U.L.A., enero-junio 2013.



Se compararon las respuestas al tratamiento entre los grupos A (ketoprofeno + dexametasona) y B (zolmitriptán) (Tabla 16).

Tabla 16: Comparación de la respuesta al tratamiento. Grupo A: ketoprofeno + dexametasona. Grupo B: zolmitriptán. Pacientes del grupo en estudio. Porcentajes. I.A.H.U.L.A, enero-junio 2013.

Valoraciones	Grupo de Estudio				
	A		B		
	Fr	%	Fr	%	
Antes del inicio del tratamiento	Ninguno	0	0,00%	0	0,00%
	Leve	0	0,00%	0	0,00%
	Moderado	19	55,90%	19	61,30%
	Severo	15	44,10%	12	38,70%
	Total	34	100,00%	31	100,00%
30 minutos post-tratamiento	Ninguno	0	0,00%	1	3,20%
	Leve	16	47,10%	16	51,60%
	Moderado	12	35,30%	10	32,30%
	Severo	6	17,60%	4	12,90%
	Total	34	100,00%	31	100,00%
1 hora post-tratamiento	Ninguno	14	41,20%	6	19,40%
	Leve	12	35,30%	14	45,20%
	Moderado	8	23,50%	10	32,30%
	Severo	0	0,00%	1	3,20%
	Total	34	100,00%	31	100,00%
24 horas post-tratamiento	Ninguno	11	32,40%	17	54,80%
	Leve	19	55,90%	10	32,30%
	Moderado	4	11,80%	4	12,90%
	Severo	0	0,00%	0	0,00%
	Total	34	100,00%	31	100,00%

Fuente: Casos de estudios procesados en SPSS Prueba Chi-cuadrado: Antes del inicio de tratamiento $p=.659$. 30 minutos post-tratamiento $p=.695$. 1 hora post-tratamiento $p=.217$. 24 horas post-tratamiento $p=.139$. ($p<.05$)

La prueba Chi-cuadrado calcula p superiores a $.05$, lo cual indica que no hay diferencia estadística entre los grupos A-B y sus respectivas valoraciones. Lo que se puede notar es que el

grupo B el número de casos para leve y ninguna en las valoraciones de 1 hora post-tratamiento y 24 horas post-tratamiento son mayores al grupo A. Esto da indicios de que el tratamiento del grupo B actúa de manera más acelerada que la del grupo A, pero no es concluyente estadísticamente.

Se comparó el efecto analgésico sostenido a las 24 horas de su aplicación en el grupo A (ketoprofeno + dexametasona) versus el mismo parámetro en el grupo B (zolmitriptán). En el grupo A se mantenían sin dolor 11 de los 34 pacientes de este grupo; dolor leve 19 pacientes, y dolor moderado en 4 pacientes. No habían ya pacientes con dolor severo en este grupo a las 24 horas de realizado el tratamiento. En el grupo B (zolmitriptán) 17 pacientes de los 31 del grupo no presentaban dolor a las 24 horas, 10 pacientes tenían dolor leve, y 4 pacientes dolor moderado. Tampoco habían pacientes con dolor severo a las 24 horas del tratamiento en el grupo zolmitriptán (Gráfica 9).

Gráfica 9: Valoración de la sostenibilidad del efecto analgésico a las 24 horas post-tratamiento. Grupo A: ketoprofeno + dexametasona. Grupo B: zolmitriptán

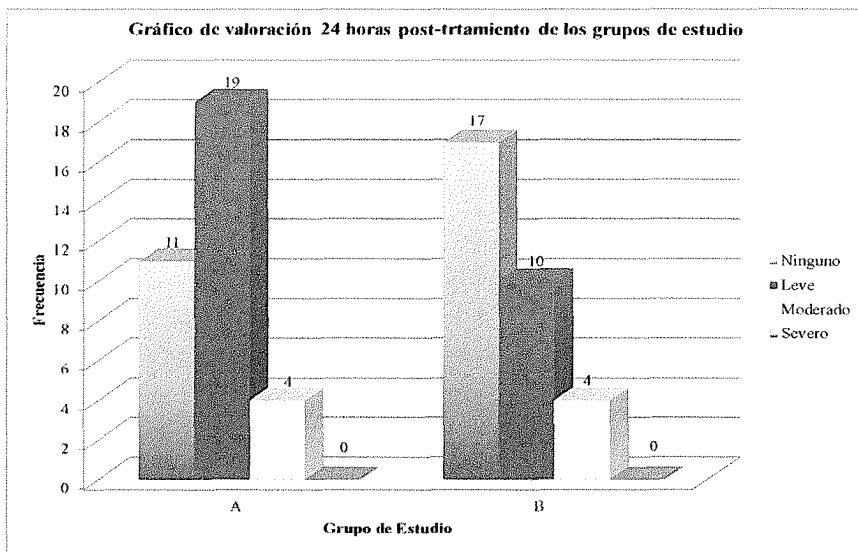


Tabla 17: Valoración 24 horas post-tratamiento grupos A (ketoprofeno más dexametasona) y B (zolmitriptán) en pacientes del estudio. Porcentajes. I.A.H.U.L.A., enero-junio 2013.

Valoración	Grupo						
	A		B		Total		
	Fr	%	Fr	%	Fr	%	
24 horas post-tratamiento	Ninguno	11	39,30%	17	60,70%	28	100,00%
	Leve	19	65,50%	10	34,50%	29	100,00%
	Moderado	4	50,00%	4	50,00%	8	100,00%
	Severo	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Total	34	52,30%	31	47,70%	65	100,00%	

Para la valoración 24 horas post-tratamiento tenemos que el número de casos ninguno es mayor para el grupo B 17 casos, mientras que para el grupo A el mayor número de casos lo presenta la categoría Leve 19 casos. Esto da indicios que el tratamiento del grupo B es más efectivo que el del grupo A en mantener eficacia a las 24 horas, pero sin ser estadísticamente significativa (Tabla 17).

www.bdigital.ula.ve

Tabla 18: Desaparición de síntomas acompañantes de la migraña en los pacientes de los grupos A (ketoprofeno más dexametasona) y B (zolmitriptán). Porcentajes. I.A.H.U.L.A., enero-junio 2013.

Aspectos Clínicos	Grupo de Estudio						
	A		B		Total		
	Fr	%	Fr	%	Fr	%	
Náuseas/vómito	No	5	41,70%	7	58,30%	12	100,00%
	Si	29	54,70%	24	45,30%	53	100,00%
	Total	34	52,30%	31	47,70%	65	100,00%
Fonofobia	No	0	0,00%	3	100,00%	3	100,00%
	Si	34	54,80%	28	45,20%	62	100,00%
	Total	34	52,30%	31	47,70%	65	100,00%
Fotofobia	No	3	42,90%	4	57,10%	7	100,00%
	Si	31	53,40%	27	46,60%	58	100,00%
	Total	34	52,30%	31	47,70%	65	100,00%

Fuente: Casos de estudios procesados en SPSS. Prueba Chi-cuadrado: Náuseas/Vómito $p=.414$.

Fonofobia $p=.063$. Fotofobia $p=.596$. ($p<.05$)

La prueba Chi-cuadrado calcula p superiores a $.05$, lo cual indica que no haya diferencia estadística entre los grupos A-B y aspectos clínicos. Para el grupo A se observa en mayor porcentaje la desaparición síntomas acompañantes (superior al 50%) con respecto al grupo B.

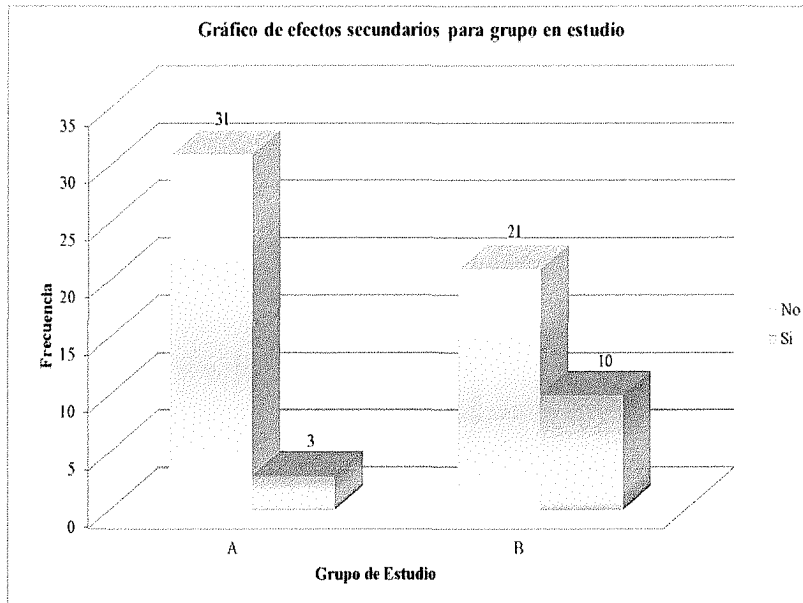
Tabla 19: Efectos secundarios para los grupos en estudio, A: ketoprofeno más dexametasona; B: zolmitriptán. I.A.H.U.L.A., enero-junio 2013.

Efectos Secundarios	Grupo de estudio				Total	
	A		B		Fr	%
No	Fr	%	Fr	%	Fr	%
No	31	59,60%	21	40,40%	52	100,00%
Si	3	23,10%	10	76,90%	13	100,00%
Total	34	52,30%	31	47,70%	65	100,00%

Fuente: Casos de estudios procesados en SPSS. . Prueba Chi-cuadrado: $p=.018$. ($p<.05$)

Se determinaron la aparición de efectos secundarios en los 2 grupos. En el grupo A (ketoprofeno + dexametasona) aparecieron efectos secundarios en 3 (8,80%) de los 34 pacientes, principalmente náuseas. En el grupo B (zolmitriptán) se reportaron efectos secundarios en 10 (32,30%) de los 31 pacientes (Tabla 19).

Gráfica 10: Efectos secundarios para los grupos A (ketoprofeno + dexametasona) y B (zolmitriptán) en los pacientes en estudio. Cifras absolutas. I.A.H.U.L.A., enero-junio 2013.



Fuente: Casos de estudios procesados en SPSS. Prueba Chi-cuadrado: $p=.018$. ($p<.05$)

La prueba Chi-cuadrado calcula p inferior a $.05$, lo cual indica que hay diferencia estadística entre los grupos A-B. El tratamiento del grupo B (zolmitriptán) presenta más efectos secundarios que el tratamiento del grupo A (ketoprofeno + dexametasona) (Gráfica 10). Los efectos secundarios reportados son: náuseas y mareos como los más relevantes. También se presentó en el grupo zolmitriptán aumento de la intensidad de la cefalea en 1 caso, sensación de calor en cara y cuello, y epigastralgia.

DISCUSIÓN

La migraña es una de las enfermedades más prevalentes en la población en edad productiva, y es una de las principales causas de consulta neurológica en el servicio de urgencias. La fisiopatología de la migraña sólo se conoce en parte y hoy en día se postulan tanto mecanismos vasculares como neurogénicos para intentar explicarla. La influencia de los mecanismos vasculares en los procesos de vasodilatación, de inflamación e incluso en la depresión cortical propagada hace que, en los últimos años, la investigación sobre nuevos fármacos se haya centrado en un grupo de medicamentos, los triptanos, con afinidad para los receptores de serotonina 5HT₁, que se creen relacionados con la aparición de la crisis de migraña (34). Tras la introducción en el mercado del primer fármaco de este tipo (sumatriptán) han aparecido diversos agentes de segunda generación, en cuya promoción se destaca su aporte en cuanto a propiedades farmacocinéticas y/o perfil de tolerabilidad. Así, se han sucedido una serie de fármacos – zolmitriptán, almotriptán, naratriptán, rizatriptán y eletriptán- cuyo mecanismo de acción consiste principalmente en la vasoconstricción de los vasos sanguíneos craneales, junto a la inhibición de la inflamación neurogénica en torno a los mismos y de la transmisión del impulso nervioso a través del trigémino (34). Se consideran actualmente los fármacos de primera elección en una crisis de migraña, pero su efectividad aunque buena dista de ser completa. Desde antes de su aparición se han utilizado una diversidad de medicamentos en el tratamiento de la crisis migrañosa, con mayor o menor eficacia, destacando el uso de los AINEs parenterales y orales, y se incluyen en algunas publicaciones el uso de la dexametasona como medicación coadyuvante (34,35).

En el presente estudio se comparó la eficacia del tratamiento con zolmitriptán 2,5 mg vía oral, comparado con el uso de ketoprofeno 100 mg más dexametasona 8 mg intravenosos, éste

último esquema de manejo estándar en el Servicio de Neurología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, ante la dificultad para conseguir los triptanos y el costo importante que limita a la mayoría de la población que asiste a dicho centro asistencial.

Se estudiaron diversas variantes epidemiológicas; así, fue notorio el predominio de pacientes femeninos (96,9%) que acuden al servicio de Urgencias del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes con crisis de migraña, que difiere significativamente de la proporción que se encuentra en la literatura respectiva de pacientes con migraña en cuanto a su prevalencia (relación 4-5:1 mujer/hombre). En cuanto a la edad, se incluyeron en el estudio pacientes de 18 a 65 años, siendo los límites encontrados 18 y 64 años, con una media de 39 años (desviación +/- 13 años). El grupo etario más frecuente fue el de más de 45 años (40,00%), pero muy similar al grupo de 18 a 35 años (34,3%). El pico de máxima prevalencia de la migraña episódica es entre los 30 – 40 años, mientras que en la migraña crónica se retrasa una década. La distribución por grupos etarios en ambos grupos del estudio fue bastante similar, por lo que no hubo alteraciones estadísticas que considerar en este rubro.

El 41,50% de los pacientes del estudio tenían antecedentes personales de ansiedad y/o depresión, lo que está en concordancia con estudios sobre comorbilidad realizados al respecto, donde se encontró que el 27,74% de pacientes con migraña tenían depresión, y el 21,94% ansiedad, y que en muchos casos se asociaban ambas patologías junto con trastornos del sueño y estrés, sumando un 50,97% de los casos. Otros trastornos asociados reportados en nuestro estudio fueron hipotiroidismo (15,30%) y epilepsia (4,60%). También se reportó 6,40% de casos con hipertensión arterial controlada que no estaba relacionada con la cefalea.

El antecedente patológico familiar de migraña tuvo una alta incidencia, con más del 70% de los pacientes reportando dicho antecedente. En reportes de Europa (España) y Estados Unidos,

aparece el componente familiar en el 60%, que llegan hasta un 80% en la migraña con aura.

Se evaluó las diferentes características de la cefalea por la que consultaban los pacientes del estudio en el servicio de Urgencias y de consulta externa. En cuanto a su duración, la cefalea en la mayoría de pacientes tenía entre 48 y 72 horas de establecida (73,80% de pacientes) y el resto (26,20%) entre 24 y 48 horas, no presentándose pacientes en las primeras 24 horas de su crisis migrañosa. Esto podría deberse a la frecuente práctica de tomar analgésicos automedicados en espera del alivio del dolor, de haber padecido previamente crisis de migraña que cedieron espontáneamente, y a la experiencia de poco alivio con tratamientos previos. Al respecto es importante señalar que el retraso en el inicio del tratamiento abortivo de la crisis es una de las causas referidas de pobre respuesta al tratamiento, ya que se ha instaurado la cadena de eventos que llevan a la respuesta inflamatoria aséptica.

Las características clínicas de la migraña reportadas en el estudio indican que la gran mayoría de los pacientes presentaban cefalea hemicraneana, seguida por holocraneana. La localización unilateral de la cefalea es uno de los criterios diagnósticos de la migraña, pero no es característica excluyente pues en diferentes series se encuentra que en 40% de casos es siempre hemicraneal, en 20% de los pacientes presentan cefalea que inicia en un lado de la cabeza y después se generaliza, y en el restante 40% son bilaterales desde el inicio.

De los síntomas acompañantes, el más frecuente fue la fotofobia, seguido por náuseas y/o vómito, y fonofobia, todos ellos en una proporción importante. Los 3 hacen parte de los criterios diagnósticos de migraña; sin embargo tienen una moderada sensibilidad y especificidad diagnóstica (náuseas 82% y 96% respectivamente; fotofobia 79 y 86%, y fonofobia 69 y 87%).

La intensidad del dolor fue valorado entre moderado y severo por los pacientes del estudio, ya que limitaba parcial o totalmente las actividades diarias, siendo en 58,50% de casos moderado

y 41,50% severo. No hubo casos con dolor leve. Se reporta en estudios sobre la severidad de la cefalea que aproximadamente el 90% de los pacientes con migraña presentan un dolor de moderado a severo, 75 de la población con este tipo de cefalea se incapacita de forma importante durante el episodio de dolor y 25% de los pacientes requiere de reposo en cama durante la cefalea. Con ello se explica la alta carga económica que conlleva la crisis de dolor, además del deterioro de calidad de vida. Un estudio de la Organización Mundial de La Salud califica a la migraña severa como una de las enfermedades más discapacitantes junto a la cuadriplejía, la psicosis y la demencia. En Estados Unidos se considera que los pacientes con migraña pasan 112.000.000 días en la cama como consecuencia de su dolor y su calidad de vida está severamente comprometida.

De los pacientes ingresados en el estudio, sólo un poco más del 20% tenían tratamiento profiláctico, lo cual se corresponde con la publicación en Colombia de un estudio que indica que el 50,9% de los pacientes con migraña nunca ha consultado por su cefalea, que el 26% acude al médico general o al servicio de Urgencias para tratamiento sintomático, y sólo el 4,6% ha consultado con un Neurólogo. Esto es debido a varias causas, entre ellas: dificultad de acceso a servicios de salud, crisis de cefalea esporádicas, o se les ha dicho que no sufren ninguna enfermedad o es de causa emocional. Los principales medicamentos profilácticos que recibían los pacientes de nuestro estudio fueron flunarizina, amitriptilina y topiramato.

El objetivo general que fue comparar la eficacia analgésica del tratamiento de ketoprofeno 100 mg intravenoso + dexametasona 8 mg intravenoso, versus zolmitriptán 2,5 mg vía oral, no evidenció diferencias estadísticamente significativas en el alivio del dolor. Se encontró que el porcentaje de pacientes del grupo B que disminuyó el dolor a leve o sin dolor a la hora y 24 horas después del tratamiento fueron ligeramente mayores que en el grupo A, pero sin ser concluyente

estadísticamente, sólo sugiere que el zolmitriptán actuaría un poco más rápido en el alivio del dolor.

En cuanto a la eficacia analgésica del ketoprofeno + dexametasona, se encontró que a la hora de iniciado el tratamiento un 76,50% de los pacientes presentaba dolor leve o estaba sin dolor; a las 24 horas postratamiento este porcentaje aumentó a 88,23%, pero con una disminución del número de pacientes libres de dolor de 14 a 11, y aumento del número de pacientes con dolor leve de 12 a 19 pacientes. Esto podría indicar una persistencia del efecto analgésico considerado bueno, pero que no sería el óptimo (sin dolor) en un porcentaje importante de pacientes.

En el grupo zolmitriptán, sobre la eficacia analgésica el 64,5% de pacientes presentaban una respuesta moderada a buena del dolor a la hora de tratamiento, un aumento desde el 54,80% de los mismos parámetros a la media hora, y que alcanzó el 87,10% de pacientes. Cabe resaltar que en este subgrupo de pacientes con buena respuesta el número de pacientes sin dolor se incrementó notoriamente a las 24 horas, en relación a los pacientes que permanecían con dolor leve. Un dato interesante es que en ninguno de los 2 grupos (zolmitriptan y ketoprofeno + dexametasona) persistían pacientes con dolor severo a las 24 horas. Esto indica que no hubo diferencia en este aspecto pero puede no ser debido únicamente al efecto de los medicamentos sino a la evolución de la crisis.

En cuanto a la desaparición de los síntomas acompañantes, no se evidenció diferencia significativa, ya que en ambos grupos disminuyeron significativamente las náuseas, fotofobia y fonofobia. Para el grupo ketoprofeno + dexametasona se observó un mayor porcentaje (superior al 50%) de desaparición de efectos secundarios con respecto al grupo zolmitriptán.

El análisis de la aparición de efectos secundarios en los grupos de estudio mostró una diferencia estadísticamente significativa: el grupo de pacientes con zolmitriptán reportó efectos secundarios en una frecuencia casi 4 veces mayor que en el grupo ketoprofeno + dexametasona. Dos de los casos con zolmitriptán reportaron efectos moderados a severos, con aumento de cefalea, sensación de aumento de temperatura en cara y cuello y molestias torácicas. Estos síntomas fueron pasajeros. Los efectos secundarios más reportados fueron náuseas y

En una revisión de 7 estudios sobre el uso de dexametasona en el departamento de Urgencias para la crisis de migraña, se encontró que éste es útil para reducir la recidiva de la cefalea moderada a severa en las siguientes 24-48, como terapia coadyuvante al tratamiento convencional (4). La teoría de que la inflamación neurogénica juega un papel importante en la fisiopatología de la migraña, por lo que controlando dicha inflamación puede tener efectos beneficiosos tanto en la etapa aguda como en la de recuperación (37). Se considera que su efecto anti edema también es parte del beneficio que brinda el fármaco (38,39).

El ketoprofeno es un medicamento antiinflamatorio no esteroideo con buena actividad analgésica, que se ha comparado en efectividad al diclofenaco y al ketorolaco. Es un analgésico de acción periférica y central donde actúa tanto a nivel supraespinal como a nivel de la médula espinal. Su presentación en forma inyectable intravenosa constituye una ventaja. Su gran liposolubilidad le confiere la propiedad de atravesar fácilmente la barrera hematoencefálica, lo que se correlaciona con la eficacia analgésica del fármaco. Tiene un inicio de acción a los 5 minutos, alcanzando el efecto máximo en 30-45 minutos luego de su administración intravenosa. La duración de la analgesia con 100 mg en dosis única en infusión rápida dura aproximadamente 6-8 horas, con un efecto pico entre los 120 y 200 minutos. Entre los efectos adversos descritos para el ketoprofeno en el sistema nervioso central se incluye cefalea, parestesias, astenia,

amnesia, vértigo y confusión. Se han descrito casos de alteraciones extrapiramidales como parkinsonismo, disquinesia, acatisia y temblor. Su uso parenteral no debe prolongarse más de 48 horas (40).

Los triptanos (zolmitriptán) son potentes agonistas de los receptores 5-HT 1B/1D. Los triptanos mejoran el dolor, peor también las náuseas y el vómito. Dentro de los efectos secundarios más frecuentes figuran hormigueo, oleadas de calor en la cara, sensación de calor en general, mareo, parestesias, somnolencia, fatiga, dolor del cuello y disforia (41). En 1 a 7% de pacientes se produce una sensación de opresión en el tórax, que es leve y transitoria. En las coronarias hay receptores de 5-HT 1B y por esto puede producirse espasmo coronario; sin embargo, estudios clínicos han demostrado que a las dosis que se usan para migraña, el vasoespasmio es mínimo o no se produce en pacientes con coronarias sanas. En un panel convocado por la American Society of Headache Disorders en la cual participaron neurólogos, cardiólogos, farmacólogos y epidemiólogos se concluyó que aunque se han producido problemas coronarios severos con el uso de triptanes, las complicaciones se producían muy rara vez (1 en 1.000.000 de pacientes que recibían el fármaco). Sin embargo se han reportado casos de infarto agudo de miocardio con el uso de zolmitriptán. Otro punto a tener en cuenta es la posibilidad de aparición del síndrome serotoninérgico, cuando se usan concomitantemente inhibidores de la monoamino-oxidasa con inhibidores de la recaptación de serotonina (selectivo y no selectivos) con triptanes. El síndrome serotoninérgico se caracteriza por la triada de estado mental alterado (confusión, agitación), hiperactividad neuromuscular (clonus, mioclonus, hiperreflexia, temblor, rigidez) e hiperactividad autonómica (taquipnea, taquicardia, fiebre, diaforesis, midriasis). Sin embargo, el número de casos confirmados es muy escaso, y se considera insuficiente la base de datos como para dar una alerta definitiva, según la FDA (41, 42,43).

El tratamiento con triptanes se considera de primera elección, sobre todo en países que cuentan

con facilidad en la obtención del medicamento; sin embargo su alto costo y la dificultad cada vez más creciente de conseguir el zolmitriptan son limitantes importantes en su uso, aparte de la posibilidad de efectos secundarios importantes. Los AINE han sido parte importante del tratamiento desde hace años, y la posibilidad de su aplicación intravenosa como el ketoprofeno con buena actividad analgésica y efectos secundarios leves a moderados y con menor frecuencia, con la posibilidad de su fácil consecución y bajo costo, lo hacen un medicamento a tener en cuenta en el manejo de la crisis de migraña moderada a severa (40). La administración como fármaco coadyuvante de la dexametasona, que ha demostrado sus efectos antiinflamatorios y

85

antiedema en el sistema nervioso central, con beneficios a corto y mediano plazo, refuerza la actividad analgésica del ketoprofeno y disminuye la posibilidad de recidiva del dolor (37,38).

En la literatura no hay muchos estudios que comparen la eficacia entre triptanos y ketoprofeno o dexametasona. En el único estudio encontrado en nuestra revisión, da tasas de mejoría del dolor de 62,6%, y para el zolmitriptán de 66,8%, sin diferencia significativa, y con buena tolerancia al ketoprofeno (1). En otro metanálisis que evaluaba la eficacia de triptanos vs no triptanos (incluyendo AINEs y paracetamol), no se encontró diferencia significativa entre ellos, pero si se reportó que en la práctica clínica para algunos pacientes los triptanos son superiores. En un estudio que evaluaba la eficacia del ketoprofeno oral (dexketoprofeno) se reportaba que el inicio alivio del dolor aparecía a los 30 minutos, con tendencia a la reducción a través del tiempo, con alivio también de los síntomas acompañantes y escasos efectos colaterales, leves todos ellos (2,3).

En nuestro estudio no se encontró diferencia estadística significativa entre el uso de zolmitriptán

72

2,5 mg, que es la dosis promedio utilizada, y la administración combinada de ketoprofeno y dexametasona intravenosas, por lo que este último esquema demuestra en nuestro medio ser una alternativa eficaz, económica, disponible fácilmente y con pocos efectos secundarios, lo que avala la continuidad de su uso para el tratamiento de las crisis de migraña.

www.bdigital.ula.ve

CONCLUSIONES

1. En nuestro estudio no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre la eficacia analgésica del zolmitriptán 2,5 mg vía oral y el ketoprofeno + dexametasona intravenosos para la crisis de migraña aguda.
2. La aparición de efectos colaterales fue significativamente mayor y más severos en el grupo de pacientes que recibieron zolmitriptán que en el grupo de ketoprofeno + dexametasona.
3. La presencia de ansiedad y/o depresión como comorbilidad en los pacientes que consultan el servicio de Urgencias con crisis de migraña es un factor a tener en cuenta dada su alta prevalencia y como desencadenante o agravante de la crisis.
4. La dificultad en conseguir el zolmitriptán en el mercado nacional sumado a su costo relativamente elevado son factores que limitan su uso en nuestro medio. Los efectos colaterales severos que se pueden presentar con el zolmitriptán, como infarto agudo de miocardio o síndrome serotoninérgico, aunque raros son de suficiente importancia para alertar a médicos de urgencias en cuanto a estar atentos a la aparición de sintomatología sugestiva.
5. La administración de ketoprofeno + dexametasona es bastante segura, con pocos efectos colaterales y costo económico bajo, lo hacen una opción bastante asequible y confiable en

nuestro medio.

6. Un aspecto fundamental del tratamiento agudo de la migraña es la temprana administración del tratamiento abortivo, antes del desarrollo de fenómenos de sensibilización central o periférica, los cuales se manifiestan clínicamente. De esta manera, el tratamiento temprano se asocia con mayores tasas de efectividad, menor índice de recurrencia y menor necesidad de terapia de rescate.
7. El tratamiento de estos pacientes con crisis de migraña no debe limitarse al manejo agudo sino que deben captarse para su control y manejo por consulta externa dado la alta proporción de casos que no están bajo seguimiento especializado por Neurólogo.
8. Mantener el protocolo de manejo que se lleva a cabo en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes para el tratamiento de la crisis de migraña, pues ha demostrado tener una alta efectividad, además de ser económicamente accesible a los pacientes que acuden a nuestra Institución, y fácil de adquirir.

Anexo 1

CONSENTIMIENTO INFORMADO

COMPARACIÓN DE LA EFICACIA ANALGÉSICA DEL KETOPROFENO EN COMBINACIÓN CON DEXAMETASONA VS MONOTERAPIA CON ZOLMITRIPTAN EN EL TRATAMIENTO AGUDO DE LA MIGRAÑA EN PACIENTES QUE ACUDEN AL INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES, MÉRIDA 2013.

Autor: Dr Juan Carlos Pertuz Q. Tutor: Dr Gustavo Paredes

NOMBRE _____ FECHA _____

1. Se me han explicado y entiendo los objetivos y beneficios que esta investigación puede proporcionar, así como los riesgos probables de participar en la misma.
2. Consiento en responder el cuestionario relacionado con mi salud.
3. Acepto participar en esta investigación para el tratamiento de esta enfermedad, recibiendo la medicación que se me indique.
4. Entiendo que los datos que se obtengan de mí los son de carácter confidencial y que serán usados sólo para la realización de este estudio, y que esta información no estará disponible para otras personas no relacionadas con la misma.
5. Entiendo que la investigación ayudará a un mejor tratamiento de la enfermedad.

Firma del Participante

Firma del Testigo

UNIDAD DE NEUROLOGÍA
INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES
MÉRIDA – EDO. MÉRIDA

Comparación de la eficacia analgésica del ketoprofeno en combinación con dexametasona vs monoterapia con zolmitriptan en el tratamiento agudo de la migraña en pacientes que acuden al Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida 2013.

Autor: Dr. Juan Carlos Pertuz Q. Tutor: Dr. Gustavo Paredes León

Código de la ficha de recolección de datos

--	--	--	--	--

Día Mes Año

Fecha de la encuesta

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

I. IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE

Apellido(s) _____ Nombre(s) _____

Dirección de domicilio: _____

Teléfono Domicilio: _____ Celular: _____

II. VARIABLES DEMOGRÁFICAS

1. Género:

1.1 Masculino

1.2 Femenino

--	--

2.

Edad al momento de la encuesta (en años cumplidos)

--	--

III. ANTECEDENTES PATOLÓGICOS PERSONALES

3.HTA

3.1 Si

3.2 No

--	--

4.DM

4.1 Si

4.2 No

--	--

5.Epilepsia

5.1 Si

5.2 No

--	--

6.Ansiedad/Depresión

6.1 Si

6.2 No

--	--

7. Enfermedad tiroidea
7.1 No
7.2 Si. Especifique _____

8. Traumatismo craneoencefálico antiguo
8.1 No
8.2 Si.

9. Antecedente familiar de Migraña
9.1 Sí
9.2 No

IV. VARIABLES CLÍNICAS

10. Duración de cefalea actual:
10.1 4 - 23 horas
10.2 24 - 47 horas
10.3 48 - 72 horas

11. Localización del dolor
11.1 Hemicraneana
11.2 Holocraneana
11.3 Frontal
11.4 Parietal
11.5 Otro. Especifique _____

12. Náuseas/vómito
12.1 Sí
12.2 No

--

13. Fonofobia
13.1 Sí
13.2 No

14. Fotofobia
14.1 Sí
14.2 No

15. Tratamiento profiláctico actual para migraña
15.1 Flunarizina
15.2 Amitriptilina
15.3 Propranolol
15.4 Otro Especifique _____
15.5 Ninguno

V. EXAMEN FISICO GENERAL

16. Examen Físico General Normal
16.1 Sí
16.2 No. Especifique _____

VI. EXAMEN NEUROLÓGICO

17. Examen Neurológico Normal

17.1 Si

17.2 No. Especifique _____

VII. VALORACIÓN DEL DOLOR ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO

18. Antes del inicio del tratamiento (tiempo 0)

18.1. Ninguno (0)

18.2 Leve (1)

18.3 Moderado(2)

18.4 Severo (3)

19. A los 30 minutos post-tratamiento

19.1. Ninguno (0)

19.2 Leve (1)

19.3 Moderado (2)

19.4 Severo (3)

20. A la hora post-tratamiento

20.1 Ninguno (0)

20.2 Leve (1)

20.3 Moderado (2)

20.4 Severo (3)

21. A las 24 horas post-tratamiento

21.1 Ninguno (0)

21.2 Leve (1)

21.3 Moderado (2)

21.4 Severo (3)

VIII . RESPUESTA DE LOS SÍNTOMAS ACOMPAÑANTES

22. Desaparición de náuseas/vómito

22.1 Si

22.2 No

23. Desaparición de fonofobia

23.1 Si

23.2 No

24. Desaparición de fotofobia

24.1 Si

24.2 No

IX. APARICIÓN DE EFECTOS SECUNDARIOS

25. No

26. Si. Especifique _____

BIBLIOGRAFÍA

1. Lipton RB, Bigal ME, et al: Double-blind clinical trials of oral triptans vs other classes of acute migraine medication – a review. *Cephalalgia*. 2004; 24(5):312-332.
2. Dib M, Massiou H, Weber M, Henry P, Garcia-Acosta S, Bousser MG; Bi-Profenid Migraine Study Group. Efficacy of oral ketoprofen in acute migraine: a double-blind randomized clinical trial. *Neurology*. 2002;58(11):1660–1665.
3. Kangasniemi P, Kaaja R: Ketoprofen and ergotamine in acute migraine. *Journal of Internal Medicine*. 1992; 231(5):551-554.
4. Singh A, Alter HJ, Zaia B: Does the addition of dexamethasone to standard therapy for acute migraine headache decrease the incidence of recurrent headache for patients treated in the emergency department? A meta-analysis and systematic review of the literature. *Acad Emerg Med*. 2009;16(5):435.
5. Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KI, Lipton RB: Triptans (serotonin, 5-HT_{1B/1D} agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. *Cephalalgia*. 2003 ;23(1):71.
6. Allais G, De Lorenzo C, Airola G, Peano S, Benedetto C: Dexketoprofen trometamol in the treatment of acute migraine attack. *Minerva Med*. 2000;91(7-8):153-159.

7. Karabetsos A, Karachalios G, Bourlinou P, Reppa A, Koutri R, Fotiadou A: Ketoprofen versus Paracetamol in the treatment of acute migraine. *Headache*. 1997; 37(1) :12–14.
Article first published online: 19 JAN 2002.
8. .Spierings E, Rapoport A, Dodick D, Charlesworth: Acute treatment of migraine with Zolmitriptan 5mg orally disintegrating tablet. *CNS Drugs*. 2004; 18 (15): 1133-1141.
9. Chen L, Ashcroft D: Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Zolmitriptan in the Acute Treatment of Migraine. *Headache*. 2008;48:236-247
10. Mogollón J, Serrano A, Padrón de Freitez A, Uzcategui E, Baptista T: Olanzapina en el tratamiento agudo de la migraña: Un estudio randomizado, doble ciego, placebo controlado, de grupos paralelos. *Archivos Venezolanos de Psiquiatría y Neurología*. 2011; 57(116):12-16.
11. Pascual J. Migraña: Diagnóstico y tratamiento. *Med Clin (Barc)* 2001; 116:550-555.
12. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine: Current understanding and treatment. *New Eng J Med* 2002; 346(4):257-270.
13. Cady R, Dodic D: Diagnosis and treatment of migraine: Review. *Mayo Clin Proc*. 2002; 77(3):255-261.

14. Grupo de Estudios de la Cefalea de la Sociedad Española de Neurología. Actitud diagnóstica y terapéutica en la cefalea. Recomendaciones 2004. En: Hernández Gallego J, Ezpeleta D, Díaz Insa S, Navarro A, editores. Cefaleas 2004. Madrid. GSK ediciones; 2004. p. 3-20.
15. Rufo-Campos M. Fisiopatología de la migraña. Rev Neurol Clin 2001;2(1):263-271.
16. González de la Aleja J, Porta-Etessam J, Spúlveda-Sánchez J, Rodríguez M. Fisiopatología de la migraña. Reflexiones sobre la hipótesis glutamatérgica. Rev Neurol 2006; 43(8):481-488.
17. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version) Cephalalgia 2013; 33(9): 629-808.
18. Weir G, Cader M. New directions in migraine. BMC Medicine 2011; 9:116-121.
19. Di Lorenzo C, Grieco G, Santorelli F: Migraine headache: A review of the molecular genetics of a common disorder. J Headache Pain 2012; 13:571-580.
20. Pietrobon D: Migraine: New molecular mechanisms. The Neuroscientist 2005; 11(4):373-386.

21. Ducros A, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. The genetics of migraine. *Lancet Neurol.* 2002;1:285.
22. Zavala H, Saravia B. Migraña. Clínica, fisiopatogenia y tratamiento. *Rev Hosp Gral Agudos, Bs As.* 2004; 9 (1):1-25.
23. Gervil M, Ulrich V, Kaprio J, Olesen J, Russell MB. The relative role of genetic and environmental factors in migraine without aura. *Neurology.* 1999;53:99.
24. J. Matías-Guiu, A. López-Gil, C. Fernández et al. Estudio PALM. *Neurología.* 2007; Volumen 3, Suplemento 4.
25. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine current understanding and treatment. *N Engl J Med.* 2002;346:257-70.
26. Liaño H. Fisiopatología de la circulación cerebral en la migraña. *Neurología.* 2002;17 Supl 61:9.
27. M.T. Andrés del Barrio, M.J. Sánchez Palomo, C. Serrano González y A. Yusta Izquierdo. Migraña. *Medicine.* 2007;9(70):4480-4487
28. Volcy Gómez M. Cefalea en el servicio de urgencias: Nuevos conceptos en el diagnóstico, la epidemiología y el tratamiento. *Acta Neurol Colomb* 2008; 24(3):118-133.

29. Araujo Unda H: Prevalencia de enfermedades neurológicas en comunidades andinas. Estudio piloto. Zea – Mérida, Venezuela. 1984. U. de Los Andes. Facultad de Medicina. Hospital Universitario de Los Andes, Unidad de Neurología y Neurocirugía. Mérida-Venezuela, 1987: 63-70.
30. A Cano Orgaz. Protocolo de manejo de las cefaleas en los Servicios de Urgencias. *Medicine*. 2011;10(70):4786-90
31. Pradilla Ardila G. Cefalea en urgencias: Diagnóstico y tratamiento de las cefaleas primarias. *Acta Neurol Colomb* 2008 24(3):134-139.
32. Láinez JM, Castillo J, González VM, Otero M, Mateos V, Leira R, Pascual J. Guía de recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la migraña en la práctica clínica. Grupos de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología, de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. 2008:1-29.
33. Institute for Clinical Systems Improvement. Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of Headache. Eleventh Edition, Jan 2013, pages 1-90.
34. Macintyre PE, Schug SA, Scott DA, Visser EJ, Walker SM; APM:SE Working Group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine. *Acute Pain Management: Scientific Evidence*. 3rd edition, 2010, pages

35. Aukerman G, Knutson D, Miser W. Management of the acute migraine headache. *Amer Fam Physician*. 2002; 66(11):2123-2130.
36. Gilmore B, Michael M: Treatment of Acute Migraine Headache. *Am Fam Physician*. 2011; 1;83(3):271-280.
37. Gilmore B, Michael M: Treatment of Acute Migraine Headache. *Am Fam Physician*. 2011; 1;83(3):271-280.
38. Evers J, Frese A, Goadsby P, Linde M, May A, Sandor P. EFNS guideline on the drug treatment of migraine. Report of an EFNS Task Force. *Europ J Neurol* 2006; 13:560-572.
39. Carpenter C: Review: adding dexamethasone to standard therapy reduces short-term relapse for acute migraine in the emergency department. *Evid Based Med* 2009; 14:121.
40. Fitch M, Jones A: Adjunctive therapy for migraine headaches: can we teach an old dog a new trick?. *Acad Emerg Med*. 2008; 15(12):1310-1311.
41. Kelly AM, Kerr D, Clooney M: Impact of oral dexamethasone versus placebo after ED treatment of migraine with phenothiazines on the rate of recurrent headache: a randomised controlled trial. *Emerg Med J*. 2008;25(1):26-29.

42. Paladino MA. Drogas conocidas en nuevas formas farmacéuticas: Ketoprofeno inyectable. Rev Arg Anest 2001; 59(2): 98-101.
43. Tfelt-Hansen P: Triptans vs Other Drugs for Acute Migraine. Are There Differences in Efficacy? A Comment. Headache. 2008;48(4):601-605.
44. Ibrahim Kocaoglu I, Gökaslan S, Karagöz A. Zolmitriptan-induced acute myocardial infarction Cardiology Journal 2012, Vol. 19, No. 1, pp. 76–78.
45. Shapiro R. Serotonin Syndrome with Triptans: Facts vs. Fear American Headache Society. Information for Health Care Professionals. Sheet, 2008.
46. Leonardi M, Steiner T, Scher A, Lipton R: The global burden of migraine: Measuring disability in headache disorders with WHO's classification of functioning, disability and health. J Headache Pain 2005; 6:429-440.